



**Ana Filipa Pereira Nunes**

Licenciada em Química Aplicada – Ramo de Orgânica

## **Desenvolvimento da síntese de possíveis indutores da glicoproteína-P**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Mestrado em Bioorgânica

Orientador:

Professora Luísa Pinto Ferreira

Universidade Nova de Lisboa (UNL)

Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT)

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Ana Maria Lourenço (UNL/FCT)

Arguente: Prof. Doutor Pedro Paulo Santos (UTL/IST)

Vogal: Prof. Doutora Luísa Pinto Ferreira (UNL/FCT)



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Setembro 2012**





**Ana Filipa Pereira Nunes**

Licenciada em Química Aplicada – Ramo de Orgânica

## **Desenvolvimento da síntese de possíveis indutores da glicoproteína-P**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Mestrado em Bioorgânica

Orientador:

Professora Luísa Pinto Ferreira

Universidade Nova de Lisboa (UNL)

Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT)

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Ana Maria Lourenço (UNL/FCT)

Arguente: Prof. Doutor Pedro Paulo Santos (UTL/IST)

Vogal: Prof. Doutora Luísa Pinto Ferreira (UNL/FCT)



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Setembro 2012**



## **“Desenvolvimento da síntese de possíveis indutores da glicoproteína-P”**

Ana Filipa Pereira Nunes, Copyright

“A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”



*“Our greatest weakness lies in giving up. The most certain way to succeed is always to try just one more time. “*

*Thomas A. Edison*





## Agradecimentos

Quero agradecer ao meu pai e à minha avó por todo o apoio no meu percurso académico, e não só. Aos amigos, pela presença e por me ouvirem a falar de coisas que pouco ou nada percebiam muitas das vezes. E aos que percebiam, em especial à Cláudia Raposo e à Andreia Forte, pelas luzes e horas intermináveis de discussões filosóficas sobre o assunto. Ao Filipe pelo apoio incondicional. Quero agradecer também à Dra. Luísa Ferreira pela oportunidade de trabalhar neste projecto e por todo o apoio dado. E agradeço à Fundação para a Ciência e Tecnologia pela bolsa atribuída (projecto PTDC/SAU-OSM/101437/2008) e à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa pelo espaço cedido. E por fim quero agradecer a todo o pessoal do laboratório 202 e ao corpo docente de Química Orgânica pela ajuda dada.



## Resumo

Neste trabalho foram sintetizados os compostos 7-metil-juglona e emodina, e respectivos derivados, utilizando uma abordagem de reacção de Diels-Alder. Para a obtenção dos compostos referidos, sintetizou-se e optimizou-se o processo de obtenção dos dienos necessários. O dieno de Danishesfky ( $\eta = 84\%$ ) foi utilizado como material de partida na síntese da 7-metil-juglona. Para obter o dieno de Brassard ( $\eta = 92\%$ ), material de partida na síntese do emodina, sintetizou-se primariamente o seu precursor metil  $\beta$ -metoxi-etanonato ( $\eta = 97\%$ ). A obtenção do composta 7-metil-juglona ( $\eta = 61\%$ ) e do seu derivado metoxilado ( $\eta = 52\%$ ) foi bem-sucedida, procedendo-se a diversas optimizações ao processo de síntese. A síntese do derivado metoxilado da emodina ( $\eta = 14\%$ ) também foi efectuada. Na conversão do derivado metoxilado da 7 metil juglona em emodina antrona obteve-se além composto previsto ( $\eta = 15\%$ ) o seu derivado monometoxilado ( $\eta = 43\%$ ). As tentativas de glicosilação da 7-metil-juglona, do seu derivado e da emodina, com 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucosee 5-pentaacetato- $\beta$ -D-glucose não foram bem sucedidas até à data.

*Palavras-chave: 7-metil-juglona, emodina, derivados glicosilados, Diels-Alder, dieno de Brassard, dieno de Danishesfky*



## Abstract

In the present work, using a Diels-Alder approach, the compounds 7-methyl-juglone, emodine and corresponding derivatives were synthesized. For obtaining such compounds, the necessary dienes were synthesized and their processes optimized. The Danishesfky diene ( $\eta = 84\%$ ) was used as starting material for the synthesis of 7-methyl-juglone. To synthesize the Brassard diene ( $\eta = 92\%$ ), first it was synthesized its precursor methyl  $\beta$ -metoxy-etanonate ( $\eta = 97\%$ ). This diene was used afterwards as the starting material for emodine synthesis. The product 7-methyl-juglone ( $\eta = 61\%$ ) and its metoxy derivative ( $\eta = 52\%$ ) was accomplished with success and several optimizations of the process of synthesis were made. The synthesis of the metoxy derivative of emodine ( $\eta = 14\%$ ) also was achieved. In the conversion of the metoxy derivative of 7-methyl-juglone in antrone emodina, two products were obtained. Besides the predicted product ( $\eta = 15\%$ ), also its monometoxy derivative was isolated ( $\eta = 43\%$ ). The glycosylation attempts of 7-methyl-juglone, its derivative and emodina with 4-tetraacetate-1-bromo- $\beta$ -D-glucose and 5-pentaacetate- $\beta$ -D-glucose were not yet succeeded.

*keywords: 7-methyl-juglone, emodine, glycosylated derivatives, Diels-Alder, Brassard diene, Danishesfky diene.*



## Índice

Resumo	v
Abstract	vii
Índice de figuras	xi
Índice de esquemas	xiii
Lista de Abreviaturas	xv
Índice de Tabelas	xvii
Capítulo 1 - Introdução	1
Hipericina – estudo geral	1
Hipericina – Vias de Síntese	3
Hipericina – Precursores e derivados	5
Emodina – Um precursor importante	7
Emodina e derivados – Vias de síntese	8
7-metil-juglona – o primeiro precursor	10
7-metil-juglona – Vias de Síntese	11
Solubilidade – O papel no desenvolvimento de fármacos e xenobióticos	12
Glucose – um bom grupo de derivatização	12
Capítulo 2 - Apresentação de resultados – Discussão	13
Visão geral	13
Formação do dieno de Danishefsky	15
Formação da 7-metil-juglona	17
Formação do dieno de Brassard	21
Síntese 1 – Formação do precursor do dieno de Brassard	21
Síntese 2 – Formação do dieno de Brassard	22
Formação da fisiona e derivado	25
Formação da emodina antrona	29
Formação do 4-tetraacetato-1-bromo- $\beta$ -D-glucose	31
Tentativas de Síntese – Derivados glicosilados	34
Conclusão e Trabalho Futuro	37
Capítulo 3 - Procedimento experimental	41
Preâmbulo	41
Síntese 1 – Síntese de 1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano	43
Síntese 2 – Síntese de 7-metil-juglona 13 e 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona	43
Síntese 3.1 – Síntese do metil $\beta$ -metoxi-etanonato	45
Síntese 3.2 – Síntese do (1,3-dimetoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)trimetilsilano	45

Síntese 4 – Síntese do fisiona 14/ 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona	46
Síntese 5 – Síntese do emodina antrona	47
Síntese 6 – Síntese do 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose <sup>25</sup>	47
Tentativas de Síntese – Derivados glicosilados 18 e 19	48
Bibliografia	51



## Índice de figuras

Figura 1.1 - erva de São-João em flor e estrutura química da hipericina 1 .....	1
Figura 1.2 – Estrutura de sentosina 2 e de blefarismina 3, ambos derivados de hipericina 1 .....	2
Figura 1.3 - Estrutura química da emodina 4, um precursor de 1 .....	2
Figura 1.4 - Alguns compostos da família da hipericina 1 (derivado ioonofórico 5; híbrido de hipericina-porfirina 6; derivados com grupos substituintes ácidos (7,8,9)) .....	3
Figura 1.5 – parte da biossíntese de hipericina 1 a partir da formação de emodina antrona 10. ....	4
Figura 1.6 – Ilustração dos grupos hidroxilo <i>bay</i> e <i>peri</i> e os seus respectivos pKas .....	6
Figura 1.7 – Planta ruibarbo, donde se pode extrair o composto 4 e a emodina-8-glucose .....	7
Figura 1.8 – Formula estrutural da emodina 4 e derivados presentes em algumas plantas. ....	7
Figura 1.9 – Estrutura do citreorseina e estrutura do 7-dimetilaminometil-1,6,8-trihidroxi-3-metilantraquinona, um dos derivados aminometilénicos de 4. ....	9
Figura 1.10 – Imagem da planta <i>Drosera capensis</i> , e algumas estruturas químicas de naftoquinonas conhecidas .....	10
Figura 1.11 – Estrutura química da $\beta$ -D-Glucose e da 5-pentaacetato- $\beta$ -D-glucose.....	12
Figura 2.1 – Expansão da região 4,0-6,0 ppm do espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 15 .....	17
Figura 2.2 - Expansão do espectro 3, do composto 13, na região de 6-12,5 ppm.....	20
Figura 2.3 - Expansão do espectro 5, do composto 13' na região 3,5-11,5 ppm .....	20
Figura 2.4 - Expansão do espectro 7, do composto 21, na região 3-5 ppm.....	23
Figura 2.5 – Expansões do espectro 9, correspondente ao composto 17, na região de 3-5 ppm e na região de 0-1 ppm.....	25
Figura 2.6 – Estrutura do regioisomero de 14, 1,5-dihidroxi-3-metoxi-7-metilantraceno-9,10-diona.....	27
Figura 2.7 – Expansão do espectro 11, do composto 23, na região de 12-13 ppm e a 4 ppm .....	29
Figura 2.8 – Expansão do espectro 13, do composto 10 e (10'), na região 9,5-13,8 ppm.....	31
Figura 2.9 – Expansão dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN do composto 24 e do composto 25 (espectro 14) na região de 5-7 ppm.....	34
Figura 2.10 – Estruturas dos substratos e açúcares utilizados nas tentativas de glicosilação .....	34



## Índice de esquemas

Esquema 1.1- esquema sintético proposto por <i>Motoyoshiya et al</i> na formação do precursor de emodina 4, o fisiona 14.....	4
Esquema 1.2 – formação do ácido carboxílico do tipo vinílico e estabilização após desprotonação da região <i>bay</i> .....	5
Esquema 1.3 – esquema de estabilização após a desprotonação de um grupo hidroxilo <i>peri</i> .....	6
Esquema 1.4 - Esquema sintético representado no artigo de Falk e Schoppel para a formação da emodina antrona 10.....	8
Esquema 1.5 – Esquema de síntese em dois passos usados por Musgrave e Skoyles.....	11
Esquema 2.1 – Esquema geral dos ensaios realizados.....	14
Esquema 2.2 – Esquema sintético para formação de 15 a partir do composto comercial 20.....	15
Esquema 2.3 – Mecanismo proposto para a reacção de formação de 15.....	15
Esquema 2.4 – Esquema sintético para formação de 13 a partir de 15.....	17
Esquema 2.5 – Mecanismo proposto para a reacção de Diels-Alder entre 15 e 16.....	17
Esquema 2.6 - Esquema sintético para formação de 21 a partir do composto comercial 22.....	21
Esquema 2.7 – Mecanismo proposto para a formação do ião doador de grupo metilo.....	21
Esquema 2.8 – Mecanismo proposto para a reacção S <sub>N</sub> 2 de formação do composto 21.....	21
Esquema 2.9 – Esquema sintético geral de 17.....	22
Esquema 2.10 - Mecanismo proposto para a reacção de formação de 17.....	23
Esquema 2.11 – Esquema sintético geral para a formação de 14 e 14' proposto por Motoyoshiya et al.....	25
Esquema 2.12 – Mecanismo proposto para a formação de 14.....	25
Esquema 2.13 – Esquema geral de síntese para a formação do composto 23.....	26
Esquema 2.14 – Esquema geral de síntese para a formação do composto 23 com novas condições reaccionais.....	27
Esquema 2.15 – Esquema geral de síntese da formação de 10 a partir de 23.....	29
Esquema 2.16 – Esquema sintético geral utilizado na primeira abordagem à síntese de 25 .....	31
Esquema 2.17 - Mecanismo proposto para a formação de 25 a partir de 24.....	31
Esquema 2.18 – Segundas condições de síntese adoptadas para a formação do composto 25.....	31
Esquema 2.19 – Condições reaccionais utilizadas na terceira tentativa de formação do composto 25.....	32
Esquema 2.20 – Esquema geral das tentativas de glicosilação.....	34



## Lista de Abreviaturas

$^{13}\text{C}$ -RMN- ressonância magnética nuclear de carbono  
 $^1\text{H}$ -RMN - ressonância magnética nuclear de próton  
AcOEt – acetato de etilo  
AcOH – ácido acético  
 $\text{Bu}_4\text{NBr}$  - brometo de tetrabutilamônio  
s-BuLi - sec-butilo de lítio  
c.c.f. - cromatografia em camada fina  
d – duplete (espectroscopia de ressonância magnética nuclear)  
dd- duplete de dupletos (espectroscopia de ressonância magnética nuclear)  
 $\delta$  – desvio químico  
DCM – diclorometano  
Hz – Hertz  
IV – espectroscopia de infravermelho  
J – constante de acoplamento  
LDA - diisopropilamina de lítio  
OMe – grupo metóxilo  
MeOH – metanol  
NADPH - fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma reduzida)  
 $\text{NADP}^+$  - fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma oxidada)  
PCBs - policloreto de bifenilo  
ppm - partes por milhão  
ROS - correspondente a, do inglês, *reactive oxygen species*  
s – singleto (espectroscopia de ressonância magnética nuclear)  
t. amb. - temperatura ambiente  
TFAA – anidrido trifluoroacético  
THF – tetraidrofurano  
TMEDA – diamina de tetrametiletileno  
TMS – trimetilsililo  
p-TsOH – ácido p-toluenosulfônico  
t – tripleto (espectroscopia de ressonância magnética nuclear)



## Índice de Tabelas

Tabela 2.1 – Condições experimentais utilizadas nas diversas tentativas de síntese .....	34
Tabela 2.2 – Dados de espectroscopia de ressonância magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN - $\delta$ (ppm) (multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição) e $^{13}\text{C}$ -RMN - $\delta$ (ppm) (atribuição)) dos compostos produzidos e purificados.....	39
Tabela 3.1 – Condições utilizadas durante a otimização da síntese 2 .....	44





## Capítulo 1 - Introdução

Xenobióticos são compostos químicos que são estranhos a um organismo ou a um sistema biológico. Apesar de a designação xenobioticos estar associada a poluentes, como dioxinas ou os policloreto de bifenilo (PCBs), medicamentos como, por exemplo, antibióticos são considerados xenobioticos, uma vez que estes não são produzidos pelo corpo humano, nem fazem parte de nenhum composto que possa administrado na dieta normal. Os xenobioticos podem ser sintéticos, como os medicamentos, ou podem ser compostos naturais como, por exemplo, um composto produzido pelo mecanismo de defesa de um organismo contra um predador.<sup>1</sup>

Neste trabalho o principal objectivo foi sintetizar compostos da família da hipericina **1**. Estes compostos são xenóbioticos no organismo humano e como tal, não sendo produzido por este, tem de ser administrado em várias formulações. Os seus usos são variados como se abordará mais adiante neste documento.

### Hipericina – estudo geral

Pretendeu-se com este trabalho sintetizar derivados de hipericina (1,3,4,6,8,13-hexahidroxi-9,12-dimetilfenantro[1,10,9,8-*opqra*]perilene-7,14-diona, hipericina, **1**). A hipericina **1** é uns dos principais constituintes da erva de São-João (figura 1.1), também conhecida como hipericão. Esta planta encontra-se em todo o mundo mas com especial incidência nas zonas mediterrânicas e do Norte de África. É usada desde a antiguidade em diversas situações desde antidepressivos a cicatrizante, incluída igualmente nas primeiras farmacopeias conhecidas (sobre o nome de *Herba hyperici* ou, mais tarde, *Olio hyperici*).<sup>2</sup>

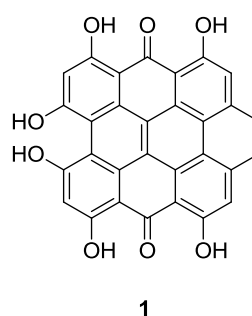
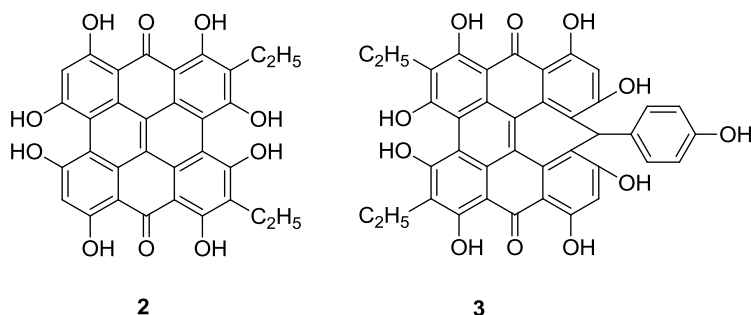


Figura 1.1 - erva de São-João em flor e estrutura química da hipericina **1**

O composto hipericina **1** pertence à família das quinonas fenantroperilénicas (ou do tipo meso-naftodiantrona) que têm como característica principal o seu sistema cromóforo. O grande sistema policíclico insaturado torna-os em compostos reactivos à luz, absorvendo radiação em especial no comprimento de onda do azul e ultravioleta. São também compostos pigmentários, responsáveis por movimentos cilíares em certas espécies animais. Por exemplo, no protozoário *Stentor coeruleus*, o

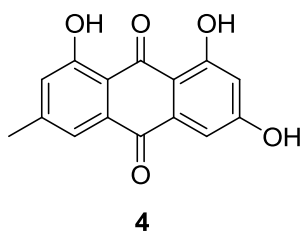
derivado de hipericina **1**, sentosina (**2**, figura 1.2) age como um pigmento fotoreceptor. E no protozoário *Blepharisma japonicum*, o derivado de hipericina **1** conhecido como blefarismina (**3**, figura 1.2) actua como um sistema de aviso, enviando sinais fotofóbicos protectores do organismo. É igualmente este sistema cromóforo o grande responsável pela maioria dos efeitos biológicos que estes compostos apresentam, em especial as suas características de formação de compostos singleto oxigénio ou espécies oxigénio reactivas (*ROS*, *reactive oxygen species*).<sup>3</sup>



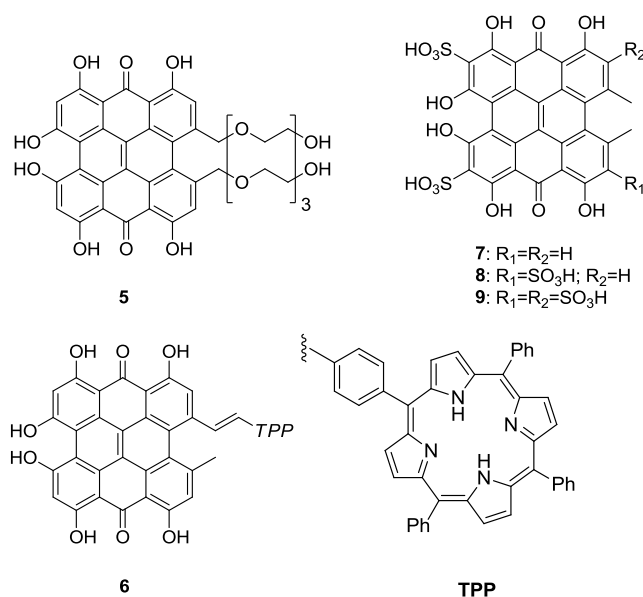
**Figura 1.2 – Estrutura de sentosina 2 e de blefarismina 3, ambos derivados de hipericina 1**

Alguns dos efeitos biológicos associados a esta família de compostos são: actividade anti-viral, anti-tumoral, anti-retroviral, actividade antidepressiva, antineoplásica, imunossupressora, actividade inibitória de enzimas e é um conhecido composto utilizado como agente de sensibilização à radiação (em terapia foto-activa, contra cancro).<sup>2-6</sup>

Estudos mais recentes indicaram uma possibilidade deste composto, ou compostos precursores de síntese (figura 1.3) ou da mesma família (figura 1.4), poderem apresentar uma actividade de indução da glicoproteína-P.<sup>4</sup> Devido ao baixo teor de hipericina e pseudo-hipericina nas plantas, o seu isolamento é moroso e por isso é necessário, para continuação dos estudos das propriedades destes compostos o desenvolvimento de novas sínteses para esta família de compostos.<sup>7</sup>



**Figura 1.3 - Estrutura química da emodina 4, um precursor de 1**



**Figura 1.4 - Alguns compostos da família da hipericina 1 (derivado ionofórico<sup>8</sup> 5; híbrido de hipericina-porfirina<sup>9, 10</sup> 6; derivados com grupos substituintes ácidos (7,8,9))<sup>11</sup>**

## Hipericina – Vias de Síntese

Existem grandes vantagens em sintetizar um produto natural. Por exemplo, na maior parte das circunstâncias, sintetizar o composto natural é mais barato que isolá-lo das plantas de origem. Por outro lado, o facto de não se utilizar material vegetal é uma poupança ecológica. Mesmo se a planta de origem for de fácil substituição, portanto uma fonte renovável, não há necessidade de efectuar as extracções e limpezas necessárias para obter o composto pretendido. Por isso, há uma poupança de tempo, material e é ecologicamente mais viável. É também igualmente vantajoso em termos de rendimento, pois pode-se sintetizar o material necessário para experiências futuras. Isto é, é possível controlar a quantidade de composto produzido, adequando-se este às necessidades futuras de outros passos sintéticos e/ou estudos biológicos sem depender do rendimento bastante variável das extracções do material vegetal. Por fim, sintetizar um composto natural prova a estrutura química do composto isolado de plantas, o que é uma vantagem em compostos complexos, como a hipericina 1.

A base dos estudos de desenvolvimento da síntese total de hipericina 1 recai na sua biossíntese (figura 1.5). Esta consiste num processo de dimerização de duas unidades de emodina antrona 10 ou emodina 4. A emodina antrona 10, quando em ambiente natural, pode ser oxidada a emodina 4 pela enzima emodin-antrona-oxigenase e por uma série de condensações formar a diantrona 11. Este composto 11 é apenas uma das possibilidades de acoplamento entre ambas as unidades de emodina antrona 10. Oxidações sucessivas formam a proto-hipericina 1', que por exposição à luz forma a hipericina 1.<sup>2, 7</sup>

Sinteticamente, as vias passam normalmente pela formação de emodina antrona **10** ou de emodina **4** e posteriores acoplamentos oxidativos, finalizando com irradiação à luz visível para conversão do dímero em **1**.

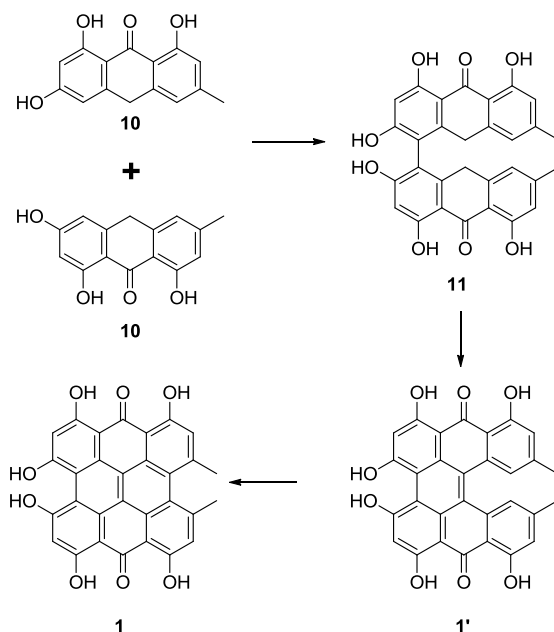
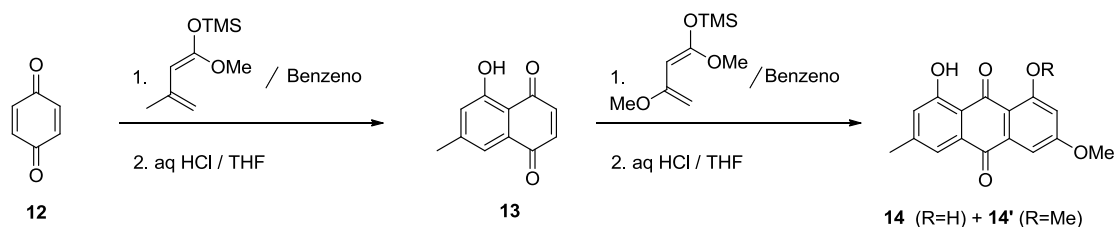


Figura 1.5 – parte da biossíntese de hipericina **1** a partir da formação de emodina antrona **10**.<sup>2</sup>

As estratégias mais comuns utilizadas na obtenção de emodina **4** e derivados de **4** são: ciclização de Friedel-Crafts<sup>3</sup>; ou o uso de uma dupla cicloadição de Diels-Alder.<sup>6</sup> O composto **1** pode ser sintetizado então utilizando duas estratégias principais: a dimerização de **4** (ou derivados) por acoplamento oxidativo<sup>10</sup>; ou pelo uso de fotociclicização.<sup>6</sup>

No decorrer deste trabalho, para a síntese de emodina **4**, foi utilizada a aproximação descrita por de Motoyoshiya e colaboradores<sup>6</sup>. Esta aproximação consiste em efectuar uma dupla cicloadição de Diels-Alder (esquema 1.1) a fim de formar o precursor fisciona **14** e o derivado 6,8-O,O'-dimetilemodina **14'**. Estes precursores são depois reduzidos a emodina antrona **4** com o uso de cloreto de estanho.



Esquema 1.1- esquema sintético proposto por *Motoyoshiya et al*<sup>6</sup> na formação do precursor de emodina **4**, o fisciona **14**

## Hipericina – Precursores e derivados

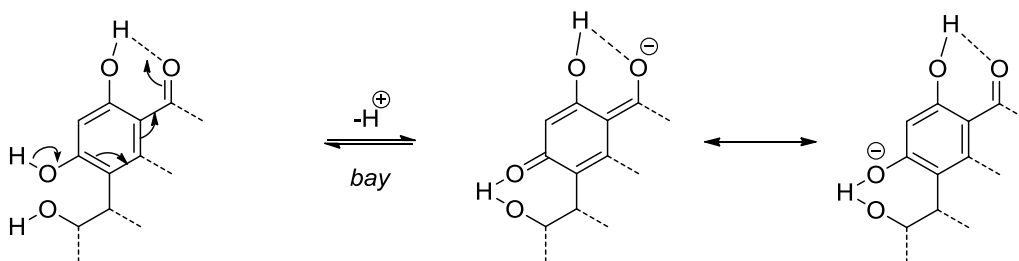
A alteração dos grupos funcionais da hipericina **1** leva à criação de uma família nova de compostos. A estes novos compostos dá-se o nome de agentes de segunda geração. O objectivo da síntese destes agentes consiste na melhoria das actividades biológicas já apresentadas pela hipericina **1**. As melhorias incluem: melhor absorção em determinados comprimentos de onda, nomeadamente na zona do azul e ultravioleta, uma vez que os comprimentos de onda utilizados na maioria dos lasers medicinais é de  $\lambda_{\text{máx}} \geq 620 \text{ nm}$ ; <sup>3</sup> serem compostos que se excitam a comprimentos de onda que permitem uma grande penetração em terapia fotodinâmica; melhoramento das propriedades físico-químicas como a solubilidade e melhoramento da capacidade de gerar espécies oxigénio singlete e/ou ROS; biodisponibilidade; ou o ataque a locais celulares específicos.<sup>7</sup>

Os esqueletos de naftodiantrona são normalmente pouco solúveis em água. A conversão em sais de potássio torna-as mais solúveis e o uso de albumina de sêrum humano estabiliza as suas formas tautoméricas em sistemas aquosos.<sup>7</sup> Desta forma, a necessidade de derivatizar os compostos desta família para o uso farmacológico é grande.

São conhecidos diversos derivados da hipericina, como já foi referido anteriormente. Alguns dos derivados conhecidos são: derivados ionofóricos<sup>8</sup>; derivados cujo grupo hidroxilo se encontra protegido (forma de éter, éster, etc)<sup>12</sup>; derivados do tipo hipericina – porfirina<sup>9, 10</sup>; derivados com grupos ácidos ou básicos<sup>11</sup> (figura 1.4).

Estes derivados baseiam-se na modificação estrutural por introdução de grupos funcionais em locais diferentes dos grupos hidroxilo de hipericina **1**. Isto porque reacções com estes grupos hidroxilo provaram ser problemáticas após a formação total de **1**. E isto deve-se à sua diferença em termos de pH, como vai ser explicado em seguida.

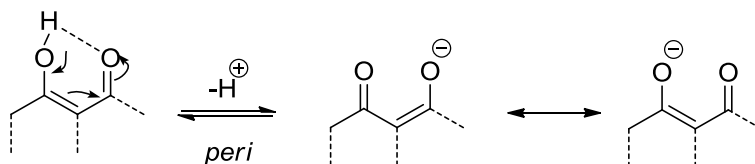
Os grupos hidroxilo que estão na região *bay* (no centro da molécula) possuem um pKa igual a 1.8. Isto deve-se à formação de uma estrutura de ácido carboxílico vinílico (esquema 1.2), que estabiliza o ião fenolato produzido, por uma ligação por ponte de hidrogénio assimétrica.



**Esquema 1.2 – formação do ácido carboxílico do tipo vinílico e estabilização após desprotonação da região bay**

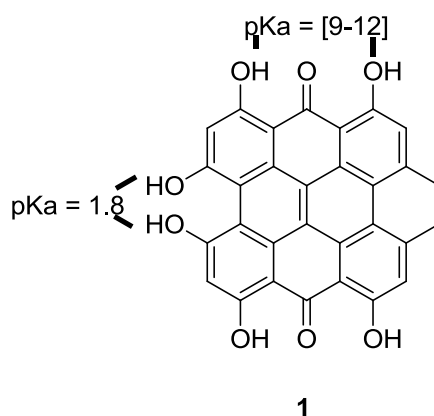
No entanto, os grupos hidroxilo na região *peri* (adjacentes aos grupos carbonilo) já possuem um pKa aproximado de 9, e se se falar da dupla desprotonação, o segundo protão já possui um pKa de aproximadamente 12 (figura 1.6). Estes valores de pKa são semelhantes aos valores encontrados

para a desprotonação de compostos fenólicos, o que faz com que os prótons na região *peri* já se comportem como prótons do tipo fenólico. Estes prótons não beneficiam da estabilização apresentada para os prótons *bay*, apesar da carga negativa formada poder ser partilhada com o grupo carbonilo central (esquema 1.3). Isto justifica igualmente a diferença entre pKas da monodesprotonação e a di-desprotonação. Uma vez que o grupo carbonilo central só pode participar numa desprotonação, a perda do segundo próton destabiliza ainda mais a molécula.



**Esquema 1.3 – esquema de estabilização após a desprotonação de um grupo hidroxilo *peri***

Este fenómeno de diferente acidez dos prótons *bay* e *peri* torna difícil reacções que exijam a desprotonação na região *peri* de hipericina **1**.<sup>2, 13</sup> Isto porque não é possível desprotonar os grupos hidroxilo *peri* sem já ter ocorrido a desprotonação dos grupos hidroxilo *bay*.



**Figura 1.6 – Ilustração dos grupos hidroxilo *bay* e *peri* e os seus respectivos pKas**

De igual importância, a hipericina **1** possui diversas formas tautoméricas. São conhecidas perto de 160 formas deste composto. Isto tendo em conta as suas propriedades: de equilíbrio tautomérico, de isomerismo torcional, de dissociação e de homoassociação. A grande complexidade estrutural deste composto, as suas inúmeras formas que dependem do estado em que se encontra (desprotonado, neutro e as duas formas estáveis de mono-desprotonado ou di-desprotonado), torna a hipericina **1** um composto muito pouco reactivo quimicamente.<sup>2</sup>

Assim, a derivatização de **1** ocorre usualmente pela derivatização dos seus precursores, normalmente por derivatização da emodina **4**.

## Emodina – Um precursor importante

A emodina (3-metil-1,6,8-trihidroxiantraquinona, **4**)<sup>14</sup> é um dos precursores mais conhecidos para a hipericina **1**. Apesar de estar associado biossinteticamente a **1**, a emodina **4** é por si só um importante metabolito secundário de diversas plantas, com um impacto ecológico considerável.

Este composto pertence à família das antraquinonas e encontra-se presente em 17 famílias de plantas distribuídas por todo o mundo. É constituída por um anel de antraceno (tríciclo aromático) com dois grupos carbonilos na posição C7 e C10. Os seus derivados são normalmente variações nos grupos em C2, C12 e O14. A sua formulação mais comum é associada a um açúcar na forma de um glicosídeo, em plantas como o ruibarbo (figura 1.7), cascara sagrada, aloes, etc, apesar da sua forma livre também ser fácil de encontrar (figura 1.8),<sup>15</sup>



Figura 1.7 – Planta ruibarbo, donde se pode extrair o composto **4** e a emodina-8-glucose

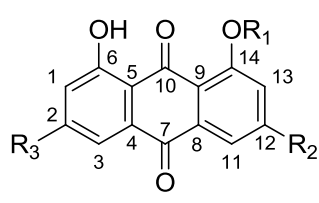
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Nome
	H	OH	CH <sub>3</sub>	emodina ( <b>4</b> )
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	fiscion ( <b>14</b> )
	H	H	CH <sub>2</sub> OH	aloe-emodina
	Glucose	OH	CH <sub>3</sub>	emodina-8-glucose
	H	O-ramnose	CH <sub>3</sub>	frangulin A

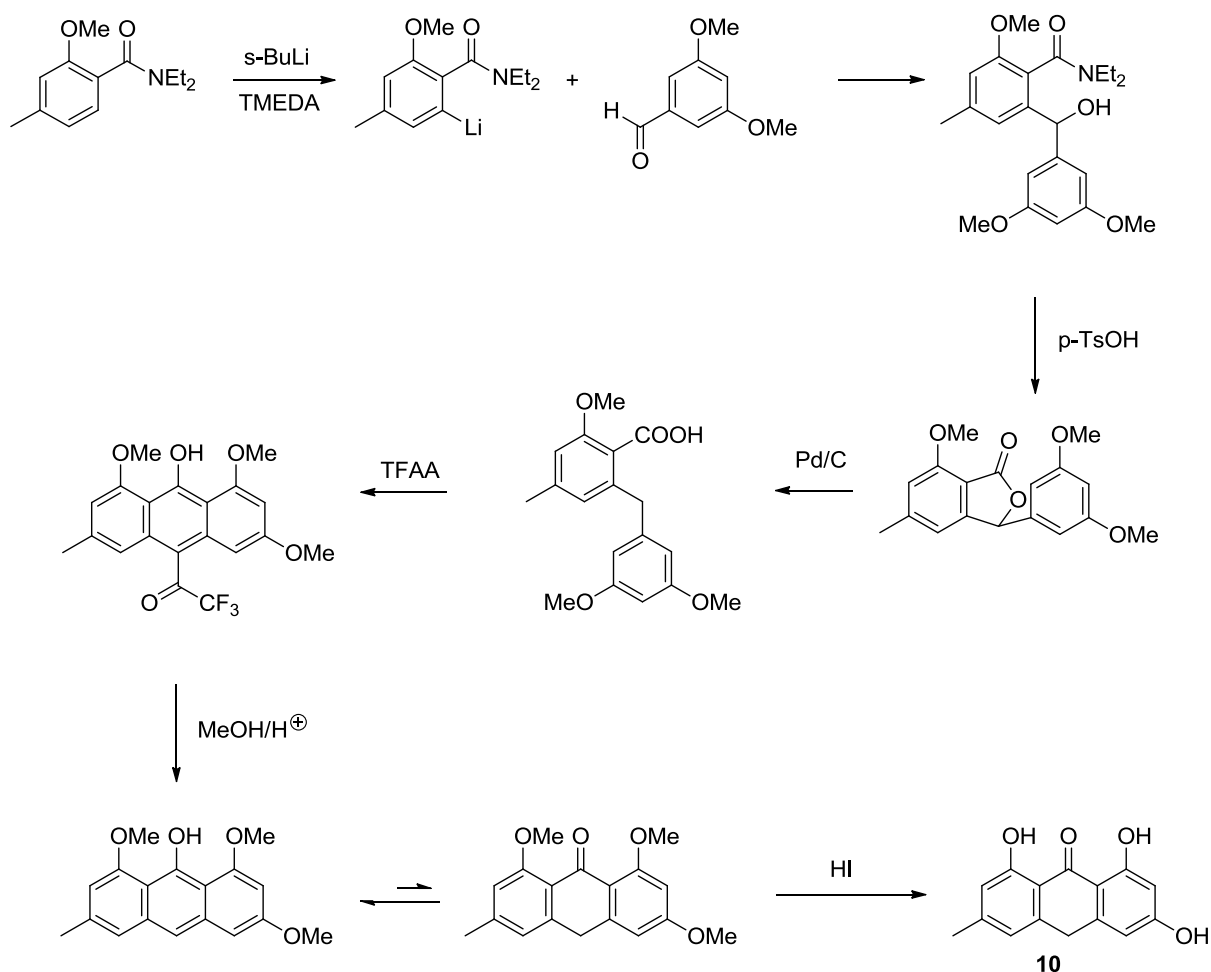
Figura 1.8 – Formula estrutural da emodina **4** e derivados presentes em algumas plantas.<sup>15</sup>

Para além do seu efeito antimicrobiano em plantas, protegendo as plantas de organismos invasores, e do efeito antioxidante, protegendo-as dos efeitos nocivos da radiação solar em excesso, a emodina também possui um papel fisiológico. Farmacologicamente, a emodina era utilizada como purgativo. Actualmente, é utilizada como ferramenta em estudos de toxicologia<sup>14</sup> e possui um grande leque de actividades como anti cancerígeno, anti bacteriano, anti-inflamatório, anti-Alzheimer, actividade de inibição da cinase de tirosina em proteínas (enzima responsável pela transferência de um grupo fosfato da molécula de ATP (adenosina trifosfato) para uma proteína na célula), da matriz da metaloproteinase-9 (MMP-9, família de proteínas envolvidas na quebra da matriz extracelular em processos fisiológicos normais como desenvolvimento embrionário. Estão igualmente associadas a doenças como a artrite e hemorragias intra cerebrais), etc<sup>16</sup>

## Emodina e derivados – Vias de síntese

A primeira síntese publicada da emodina **4** data de 1923 tendo sido desenvolvida por Eder e Widmer.<sup>17, 18</sup> Envolve a reacção entre anidrido 3,5-dinitroftálico e *m*-cresol. Várias sínteses recorrem a múltiplos passos e os seus rendimentos são baixos. À medida que as propriedades biológicas e farmacologias da emodina e derivados foram sendo descobertas, a necessidade de uma síntese laboratorial completa de bom rendimento foi-se tornando cada vez mais evidente.<sup>16</sup>

Falk e os seus colaboradores conseguiram, em 1991, uma síntese da emodina antrona **10** com um rendimento de 74% (esquema 1.4).<sup>19</sup>



Esquema 1.4 - Esquema sintético representado no artigo de Falk e Schoppel<sup>19</sup> para a formação da emodina antrona **10**.

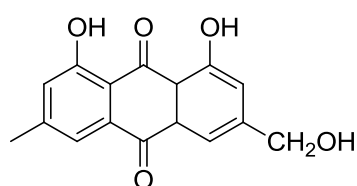
Existem actualmente duas abordagens populares para formação da emodina e seus derivados. Como já foi dito anteriormente, uma delas consiste numa ciclização de Friedel-Crafts e a outra numa abordagem de uma dupla ciclização de Diels-Alder.<sup>2</sup> Neste trabalho, no entanto, a abordagem utilizada foi a formação de emodina **4** por uso de uma dupla reacção de Diels-Alder (esquema 1.5).<sup>6</sup> Este método foi escolhido devido à sua simplicidade e redução de passos reaccionais necessários para alcançar o produto pretendido. Partindo dos dienos desejados e da 1,4-benzoquinona, disponível comercialmente, as reacções de Diels-Alder ocorrem com relativa regioselectividade,



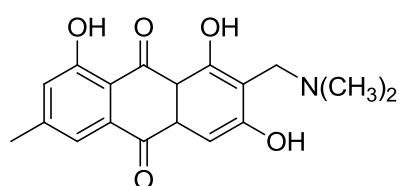
formando o precursor da emodina, fisiona **14**. Este precursor e o seu produto secundário o 6,8-O,O'-dimetilemodina**14'** são posteriormente convertidos a emodina **4** por hidrólise ácida.

Uma vez que se pode partir de vários dienos estes podem ser sintetizados propositadamente para o fim de introduzir novas funcionalidades na emodina. Assim, o método de formação de emodina **4** utilizando reacções de Diels-Alder tem potencial para ser explorado.

Para a síntese de derivados de emodina, utiliza-se a técnica mais apropriada consoante o derivado a produzir. Existem várias sínteses na literatura para diversos derivados e ainda são actualmente desenvolvidos novos derivados. Como exemplo, a síntese de aldeídos de emodina **4**, Citreorseina e 10 derivados desoxigenados destes compostos foram publicadas em 2012 por Liang e colaboradores<sup>16</sup>. Igualmente em 2012 Sikharulidze e Vachnadze publicaram a síntese de derivados aminometilenos de **4**.<sup>20</sup> (figura 1.9)



**Citreorseina**



**7-dimetilaminometil-1,6,8-trihidroxi-3-metilantraquinona**

**Figura 1.9 – Estrutura do citreorseina e estrutura do 7-dimetilaminometil-1,6,8-trihidroxi-3-metilantraquinona, um dos derivados aminometilénicos de 4.**

Neste trabalho fizeram-se tentativas de introduzir o açúcar 5-pentaacetato- $\beta$ -D-glucose como substituinte directo no grupo hidroxilo de emodina **4**. A escolha deste açúcar teve a sua base no facto de se ter isolado a emodina-8-glucose (figura 1.8) e no facto de os açúcares serem grupos que permitem um aumento da solubilidade deste tipo de compostos em sistemas aquosos, além de permitirem a sua degradação a nível fisiológico.

## 7-metil-juglona – o primeiro precursor

A 7-metil-juglona (**13**, 5-hidroxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona) é um composto pertencente à família das naftoquinonas e é o primeiro precursor sintetizado neste trabalho para a formação de emodina **4** e de emodina antrona **10**.

As naftoquinonas são um grupo de compostos orgânicos altamente reactivos e que interagem com os sistemas biológicos para promover respostas inflamatórias, anti-inflamatórias, anti-cancerígenas e induzem toxicidade.<sup>21</sup> Nesta família de compostos encontra-se por exemplo a vitamina K, a ubiquinona (coenzima Q<sub>10</sub>) e a plastoquinona (figura 1.10). O composto **13** encontra-se presente na natureza, mais uma vez, como um composto natural em plantas como a *Drosera capensis* (figura 1.10), carnívora, encontrada na África do Sul, *Drosera rotundifolia*, *Drosera genus* entre outras, e em alguns animais.<sup>22, 23</sup>

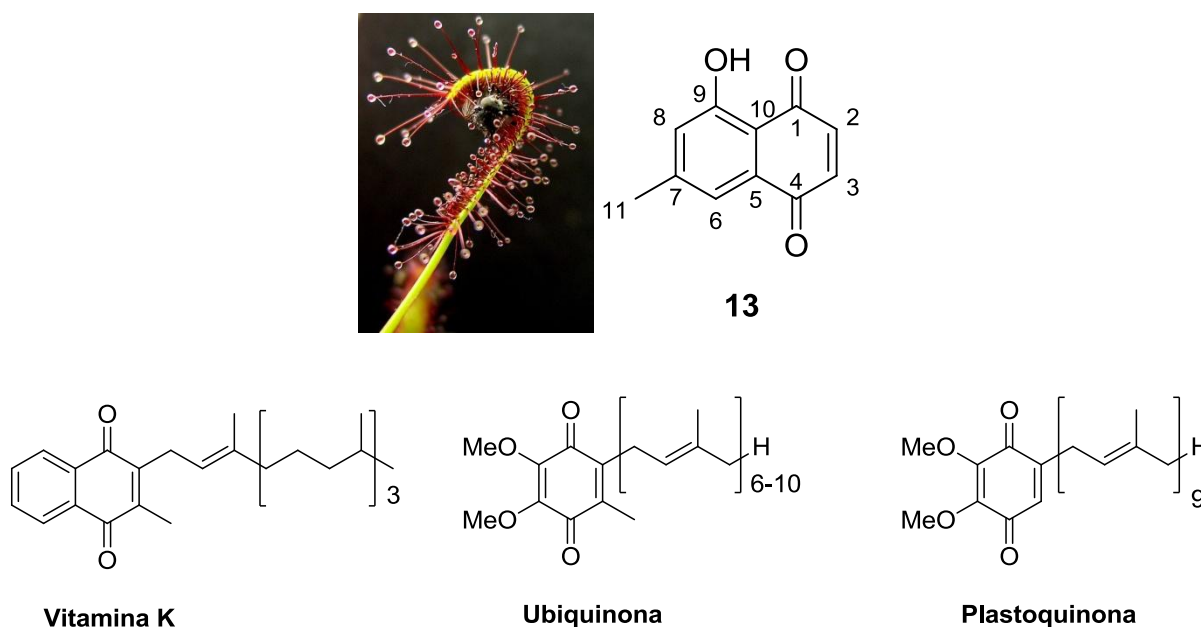


Figura 1.10 – Imagem da planta *Drosera capensis*, e algumas estruturas químicas de naftoquinonas conhecidas

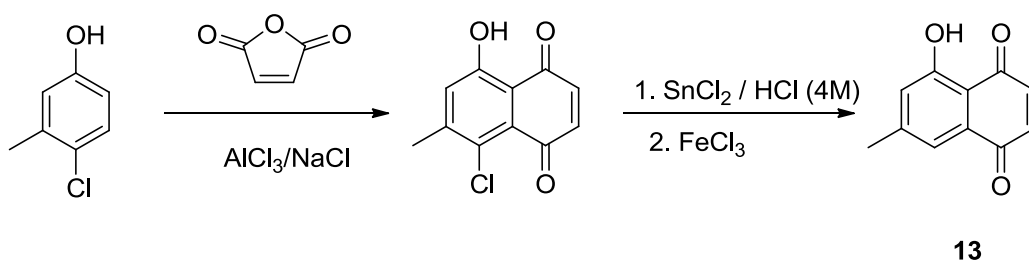
A estrutura química das naftoquinonas monoméricas consiste num sistema bicíclico. Neste sistema a posição dos grupos carbonílicos podem ser nas posições C1 e C2 (1,2-naftoquinonas) ou nas posições C1 e C4 (1,4-naftoquinonas). No caso da 7-metil-juglona **13**, o composto pertence às 1,4-naftoquinonas cujo substituinte em C7 é um grupo metilo. A sua importância recai no facto de ser um agente de transferência electrónica em reacções de oxidação redução e pode formar ligações covalentes com alvos biológicos. Como agentes de transferência podem participar na iniciação e propagação nas reacções em cadeia de radicais livres, por exemplo, na reacção do NADPH com oxigénio. Como eletrófilos, participam em reacções de arilação.<sup>21</sup>

Como agentes biológicos são conhecidas uma série de propriedades farmacológicas: antibacterianas, antivirais, tripanocidal (agente antiprotozoário com acção especializada contra tripanossomas), anti-cancerígenas, anti-maláricas e antifúngicas. Mas o principal uso deste composto é contra a bactéria da tuberculose, uma bactéria gram positiva designada por *Mycobacterium*

*tuberculosis*.<sup>23-27</sup> No sistema biológico da bactéria da tuberculose, a 7-metil-juglona, ou outras naftoquinonas, actua como agente subversivo da redutase de disulfito de mitocol. Esta redutase tem como substrato o NADPH e dá origem a NADP<sup>+</sup>, envolvido na síntese de ácidos nucleicos. A intervenção a esta redutase, e outras redutases da mesma família pelas naftoquinonas, impede a oxidação do NADPH.

## 7-metil-juglona – Vias de Síntese

A primeira via de síntese publicada de 7-metil-juglona **13** data de 1952 por Cooke e Down e foi melhorada posteriormente por Musgrave e Skoyles em 2001. Para executar esta síntese, Musgrave e Skoyles utilizaram uma via sintética de dois passos, com uma acilação de Friedel-Crafts (esquema 1.5). Esta reacção consistiu na acilação do 4-cloro-3-metil-fenol com anidrido maléico a fim de formar 8-cloro-7-metil-juglona. O produto clorado foi reduzido durante um segundo passo com cloreto de estanho para formar a 7-metil-juglona **13**. No entanto, ambos os passos tiveram um baixo rendimento (3% calculados a partir da publicação).<sup>25, 28</sup>



Esquema 1.5 – Esquema de síntese em dois passos usados por Musgrave e Skoyles.<sup>28</sup>

No decorrer deste trabalho utilizou-se a abordagem da reacção de Diels-Alder para formação de 7-metil-juglona **13**. Esta abordagem permite obter o composto pretendido em apenas um passo, após a formação do material de partida conveniente, além de que o rendimento obtido por Motoyoshia e colaboradores foi de 46%, uma grande melhoria em relação às reacções de Friedel-Crafts estudadas até então.<sup>6</sup>

As naftoquinonas são solúveis em álcool, acetona, clorofórmio, benzeno, dimetilsulfóxido (DMSO) e ácido acético. O composto **13**, em particular, é ligeiramente solúvel em água quente.<sup>22</sup> Mais uma vez, pode verificar-se que a introdução de funcionalidades distintas na formação de **13**, leva à formação de derivados. E estes derivados podem aumentar a solubilidade dos compostos, ou a sua potência no organismo.

O produto de glicosilação na posição O6 (ver figura 1.10) é um produto natural conhecido da *Drosera rotundifolia*.<sup>29</sup> Isto indica uma forte possibilidade de um composto biologicamente activo, apesar de nenhuma síntese total deste composto ser conhecida. Por isso, a sua síntese será de grande interesse.

## Solubilidade – O papel no desenvolvimento de fármacos e xenobióticos

Existem cinco aspectos físico-químicos importantes a que se deve dar especial atenção aquando do desenvolvimento de novos fármacos. São eles o pH, solubilidade, permeabilidade, estabilidade e lipofilicidade. A solubilidade tem um papel importante na distribuição do fármaco, já que a taxa de transporte passivo do fármaco através da membrana biológica é um produto entre a solubilidade e a permeabilidade. Fraca solubilidade é, portanto, das características menos desejáveis quando se desenvolve um novo composto bioactivo.<sup>30</sup>

Os sistemas biológicos são sistemas aquosos e a grande maioria dos pró-fármacos é, no estado inicial de desenvolvimento, grandemente solúvel em sistemas orgânicos e pouco solúvel em sistemas aquosos. Isto acarreta problemas no estudo da farmacocinética e farmacodinâmica, para além de poder mascarar efeitos indesejáveis e mesmo de afectar o desenvolvimento total do fármaco.

Logo, modulação da solubilidade de um composto alvo deve ser abordada desde cedo. Este estudo pode ser químico, introduzindo modificações na molécula-alvo que a permitam ser mais solúvel ou pode ser um estudo de formulação. No entanto, os estudos de formulação são dispendiosos, pelo que a abordagem preferencial é a abordagem química.

Esta abordagem pode seguir diversas vias mas a mais comum é a introdução/alteração de grupos funcionais que estabilizem, ou que permitam a dissolução, da molécula em sistemas aquosos.

### Glucose – um bom grupo de derivatização

A  $\beta$ -D-glucose (figura 1.11) pertence à família dos carbo-hidratos e é um monossacárido com 6 átomos de carbono. Tem um papel importante no metabolismo pois é a fonte de energia primária na respiração celular. É solúvel em sistemas aquosos e, como tal, circula no sistema sanguíneo. Como derivado, a glucose pode ser utilizada para aumentar a solubilidade e como é um produto natural, é facilmente metabolizado no organismo, sem perigo de toxicidade.

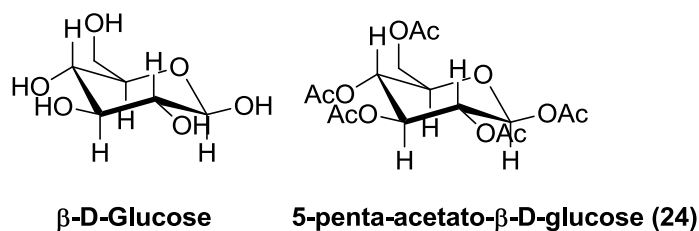


Figura 1.11 – Estrutura química da  $\beta$ -D-Glucose e da 5-pentaacetato- $\beta$ -D-glucose

A reacção de glicosilação é a responsável pela formação de derivados carbo-hidratados. No entanto, como se pode verificar na figura 1.11, a glucose possui cinco grupos hidroxilo que podem participar na reacção de glicosilação. Apesar da regioselectividade do carbono anomérico e do grupo hidroxilo em C6, a poli-glicosilação é um problema. Assim, para garantir que a reacção ocorre entre as posições pretendidas, é frequente usar derivados protegidos dos açúcares,<sup>31</sup> como o composto **24** (figura 1.11).

## Capítulo 2 - Apresentação de resultados – Discussão

### Visão geral

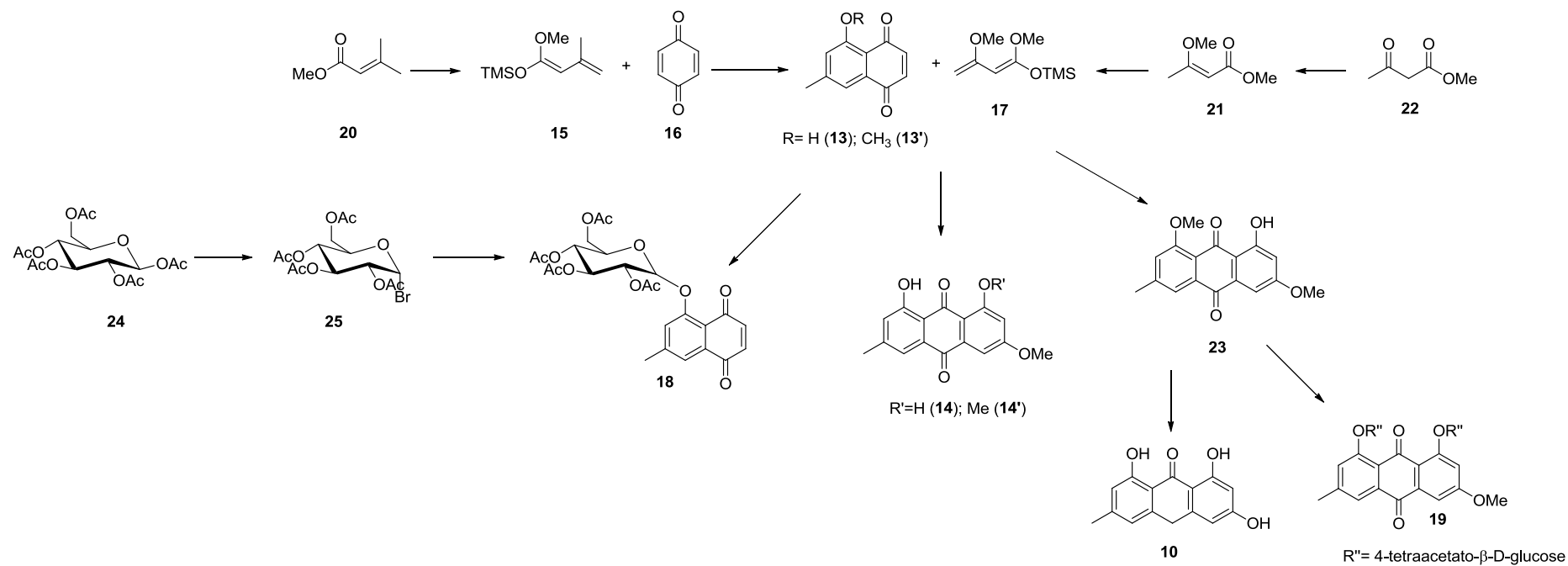
O objectivo deste trabalho consistia em, primariamente, sintetizar os compostos precursores da família da hipericina, **13** e **10**, seguindo-se a sua derivatização. A aproximação inicial está apresentada no artigo de Motoyoshiya et al.<sup>6</sup>

Neste artigo, a estratégia consiste em efectuar duas reacções de Diels-Alder encadeadas a fim de conseguir formar o composto **10**. Para obter o composto pretendido, houve necessidade de sintetizar os dienos respectivos. E, por fim, realizou-se uma reacção de redução, a fim de converter todas as funcionalidades éter em hidroxilos, havendo a conversão de um grupo carbonilo em  $\text{CH}_2$ .

Assim, começou-se por sintetizar o composto **15**, um conhecido dieno de Danishefsky, que se fez reagir com a p-benzoquinona **16** a fim de formar o composto **13**. Nesta reacção obteve-se um composto secundário **13'**. A fim de formar os compostos **14** e **14'** sintetizou-se igualmente o composto **17**. Uma vez que os resultados da reacção entre **13** e **17** não foram os esperados, recorreu-se ao composto **13'**, formando o composto **23**. Este composto **23** foi reduzido, obtendo-se a emodina antrona **10**. Devido à obtenção de baixos rendimentos, procedeu-se a diversas tentativas de optimização destas sínteses, que serão devidamente exploradas e explicadas na secção dedicada a cada uma das reacções.

Por fim, sintetizou-se o carbohidrato 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose **25**, a partir de 5-pentaacetato- $\beta$ -D-glucose, a fim activar o açúcar face à substituição no carbono anomérico. Procedeu-se em seguida diversas tentativas de síntese de derivados glicosilados de **13** e de **23**.

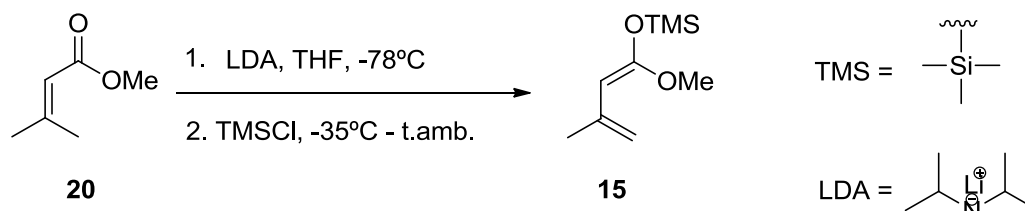
O esquema sintético geral, incluindo as tentativas de derivatização, realizadas neste trabalho encontra-se no esquema 2.1.



Esquema 2.1 – Esquema geral dos ensaios realizados

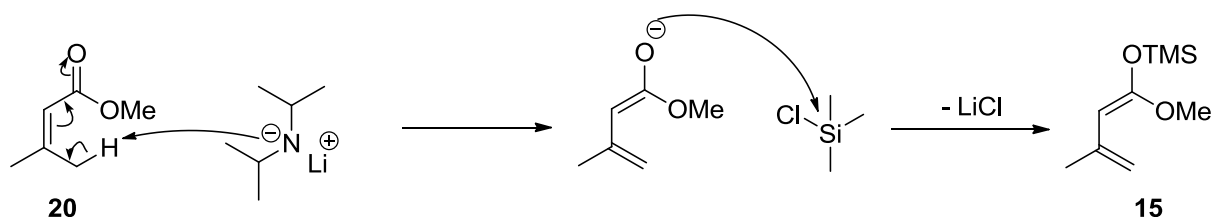
## Formação do dieno de Danishefsky

O primeiro passo deste trabalho consistiu na síntese do dieno 1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano **15** (esquema 2.2). Para tal, utilizou-se um método descrito na literatura.<sup>32</sup>



Esquema 2.2 – Esquema sintético para formação de **15** a partir do composto comercial **20**

A reacção de formação de **15** ocorre em um só passo. Primariamente existe a formação da ligação dupla terminal e esta é seguida da conversão a éter sililado. Assim, fez-se reagir o metil-3,3-dimetilacrilato **20** com diisopropilamina de lítio (LDA). A base LDA abstrai o protão de um grupo metilo da cadeia alifática, formando assim a ligação dupla terminal. Com a adição de cloreto de trimetilsilano (TMSCl), há o ataque nucleófilo ao silício por parte do ião localizado no átomo de oxigénio e, com a saída do ião cloreto, forma-se o composto desejado **15** (esquema 2.3).



Esquema 2.3 – Mecanismo proposto para a reacção de formação de **15**

No decorrer da execução experimental, pôde verificar-se que a formação deste composto com um grau de pureza elevado deve-se à concentração da base e à temperatura à qual ocorre a reacção. A base utilizada, o LDA, comercial, é higroscópica e degrada-se sendo a sua concentração efectiva na reacção variável. Houve, por isso, necessidade de titular a base, recorrendo ao ácido difenilacético<sup>33</sup>, para verificar a sua concentração e, então, ajustar a quantidade de reagente necessária à síntese. Assim minimizou-se as perdas de reagentes e minimizou-se igualmente as impurezas presentes no final. Isto porque o LDA está numa mistura de solventes que ajudam a manter a sua estabilidade, que depois são de difícil remoção do produto final obtido, como se pode verificar os espectros de ressonância magnética nuclear de protão (<sup>1</sup>H-RMN, espectro 1, em anexo) e carbono (<sup>13</sup>C-RMN, espectro 2, em anexo) do composto **15**.

Em relação à temperatura, a reacção de abstracção do protão é realizada a -78°C. A esta temperatura evita-se que a reacção ocorra rapidamente, e vigorosamente, que, caso contrário, dá a formação de compostos secundários indesejados e degradação do composto final formado.

Assim sendo, o rendimento máximo obtido nesta reacção foi de 84%.

A obtenção deste produto foi confirmada por espectroscopia. Quando comparado o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto obtido experimentalmente com o espectro do composto **20**, presente na literatura<sup>32</sup>, pôde observar-se o aparecimento de dois grupos de sinais característicos. O aparecimento de dois sinais na região de 4,6-4,9 ppm, relativos à formação da ligação dupla terminal (entre C2 e C4), com o desaparecimento do sinal a 5,6 ppm (figura 2.1). E o surgimento do sinal a 0,31 ppm, correspondente à incorporação do grupo trimetilsililo (TMS).

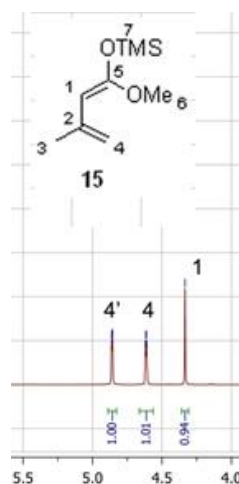


Figura 2.1 – Expansão da região 4,0-6,0 ppm do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **15**

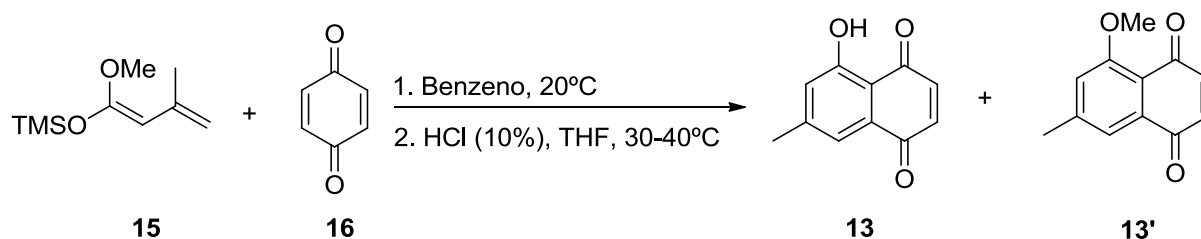
Na região 4,6-4,8 ppm encontram-se sinais desdobrados. Isto é, cada um dos sinais nesta região corresponde a um próton ligado ao mesmo carbono. Este facto indica-nos que o composto **15** tem uma estrutura tridimensional bem definida, que causa que o ambiente magnético dos dois prótons seja distinto. O sinal a 0,31 ppm integra para 9 prótons, três grupos metilo, correspondente aos prótons do grupo trimetilsililo (TMS). O que aponta para que a molécula tenha incorporada esta unidade.

O composto foi ainda caracterizado por  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro 2, em anexo) (tabela 2.2, para completa atribuição dos sinais)



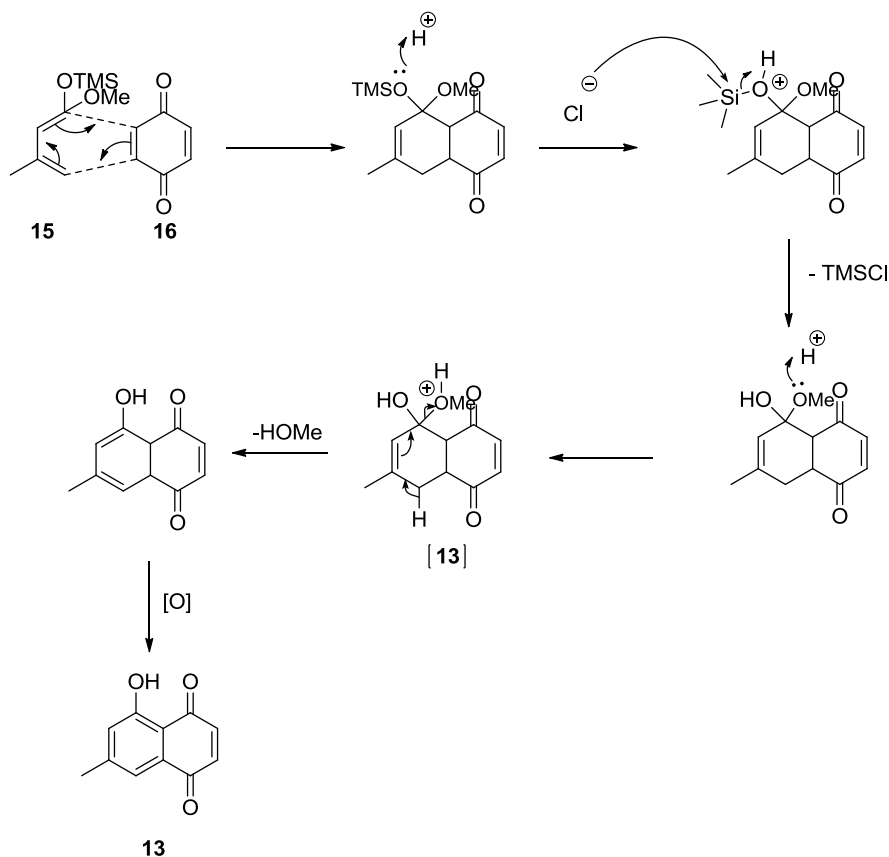
## Formação da 7-metil-juglona

Após a obtenção do dieno desejado, sintetizou-se o composto 5-hidroxi-7-metil-naftaleno-1,4-diona, conhecido como 7-metil juglona, **13**. Para isso, a abordagem sintética foi de uma reacção de Diels-Alder (esquema 2.4), como descrita por Motoyoshiya e colaboradores.<sup>6</sup>



Esquema 2.4 – Esquema sintético para formação de **13** a partir de **15**

A reacção de cicloadição foi efectuada entre o dieno **15** e o dienofilo p-benzoquinona **16**, disponível comercialmente. Esta reacção de Diels-Alder [4+2] consiste na formação de um anel entre o dieno e o dienofilo num único passo concertado (esquema 2.5). Após a formação do anel, a aromatização ocorre, estabilizando o produto final e impedindo a reversibilidade da cicloadicção. A aromatização ocorre em meio ácido onde se dá a desprotecção do grupo hidroxilo.



Esquema 2.5 – Mecanismo proposto para a reacção de Diels-Alder entre **15** e **16**

Quer o dieno, quer o dienofilo são afectados pelos substituintes que possuem na vizinhança dos carbonos onde se vai dar a reacção de Diels-Alder. No caso dos dienos, para activação a reacção passa por estes terem grupos substituintes dadores de electrões. Já no caso dos dienofilos, o inverso é preferível, ou seja, os grupos substituintes devem ser atractores de electrões. Isto porque a reacção de Diels-Alder envolve a formação e quebra de ligações simultâneas e isto exige que as energias das orbitais fronteira HOMO do dieno e LUMO do dienofilo estejam próximas. Assim, com a presença deste tipo de substituintes, faz com que a interacção destas orbitais, HOMO do dieno e LUMO do dienofilo, seja maior, o que baixa a energia do estado de transição, tornando a reacção mais favorável.<sup>34</sup> Isto explica a importância do grupo TMS no dieno e a importância dos grupos carbonilo no dienofilo.

Na execução experimental, isolou-se e purificou-se nesta reacção o produto secundário 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona **13'**, para além do produto pretendido. A formação deste produto secundário deve-se provavelmente a um efeito de competição entre possibilidade de sair água ou metanol da molécula (ver esquema 7, estrutura [**13**]). Nas primeiras sínteses efectuadas, verificou-se até que este produto secundário era produzido com um rendimento superior ao do composto **13**. Uma explicação para este facto é haver a possibilidade de alguma estabilidade adicional à saída de água/permanência do grupo metoxilo ter sido introduzida no meio reaccional por alguma impureza dos solventes ou nos reagentes.

Assim verificou-se que havia diversas barreiras a ultrapassar para sintetizar o composto **13** com bons rendimentos. As primeiras reacções apresentavam rendimentos na ordem de 1% para a formação de **13** e rendimentos de 6% para a formação de **13'**.

Diversas condições para optimização desta síntese foram efectuadas. Alterações às condições indicadas na literatura sobre a temperatura a que a reacção era realizada, a concentração de ácido utilizada no segundo passo de desprotecção e aromatização do composto e o tempo durante o segundo passo da reacção, demonstraram que existe sensibilidade a estes factores.

As reacções de cicloadicção são normalmente sensíveis ou à radiação ou à temperatura que são realizadas. Neste trabalho, nas optimizações feitas, a presença/ausência de luz durante a reacção não alterou do resultado final. No entanto, a variação da temperatura quer durante a reacção de Diels-Alder, quer durante o segundo passo, levava a uma variação nos rendimentos. Temperaturas elevadas durante a adição de ácido (acima dos 40°C) levavam à degradação dos compostos. Abaixo dos 40°C, a reacção tornava-se demasiado lenta e ineficaz, não se observando a formação dos produtos. Temperaturas abaixo dos 15°C, durante a reacção de Diels-Alder, tornavam a reacção lenta, pelo que o rendimento ia para níveis ainda mais baixos.

Alterações na concentração de ácido demonstraram que os compostos eram sensíveis ao aumento da concentração. Isto confirmou-se posteriormente pois houve a tentativa de converter o composto **13'** em **13** por adição de ácido (HCl 37% e HBr 47%). Tendo acompanhado a reacção por c.c.f. (cromatografia em camada fina), verificou-se o desaparecimento da mancha relativa a **13'** mas não se observou o aparecimento de nenhum composto. Assim, nestas tentativas confirmou-se a degradação do composto em condições ácidas e abandonou-se a tentativa de conversão.

Ainda assim, os rendimentos estavam aquém dos desejados e o composto **13'** continuava a ser o maioritário. Após uma cuidada análise da pureza dos materiais de partida, concluiu-se que a p-benzoquinona, apesar de comercial, tinha de ser purificada antes de poder ser utilizada na reacção. E uma vez aumentado o grau de pureza dos reagentes, o rendimento de formação de **13** aumentou para 60% e, conseqüentemente, o rendimento de **13'** baixou para 21%.

O composto **13'** foi guardado e utilizado em reacções posteriores (ver Síntese 4, pag 23)

A confirmação de obtenção de ambos os produtos foi feita por  $^1\text{H}$ -RMN.

No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **13** (espectro 3, em anexo) pode observar-se diversos sinais confirmatórios da formação do composto. O mais característico deles é o sinal singuleto a 11,8 ppm, correspondente ao grupo hidroxilo. Observa-se igualmente o aparecimento de dois sinais na zona aromática do espectro (zona entre 7,0-8,0 ppm) (figura 13). Estes sinais comprovam a formação do anel aromático. Efectuou-se então a caracterização do composto por  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro 4, em anexo). (figura 2.2) (ver tabela 2.2, para completa atribuição dos sinais)

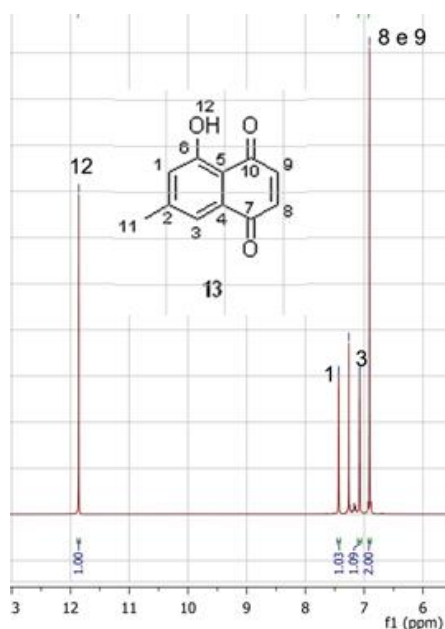


Figura 2.2 - Expansão do espectro 3, do composto **13**, na região de 6-12,5 ppm

Quando comparando o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **13** com o de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **13'** (espectro 5, em anexo) a primeira diferença, notória, é a ausência do sinal a 11,8 ppm. Como é evidente, este facto advém da estrutura de **13'** não possuir o grupo hidroxilo. A outra diferença é a presença de um sinal a 3,99 ppm, com integração de três prótons. Este sinal é respeitante ao grupo metoxilo que se encontra ligado ao anel aromático (figura 2.3). Uma vez confirmada a identidade do composto, efectuou-se a caracterização do composto por  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro 6, em anexo). (ver tabela 2.2, para completa atribuição dos sinais)

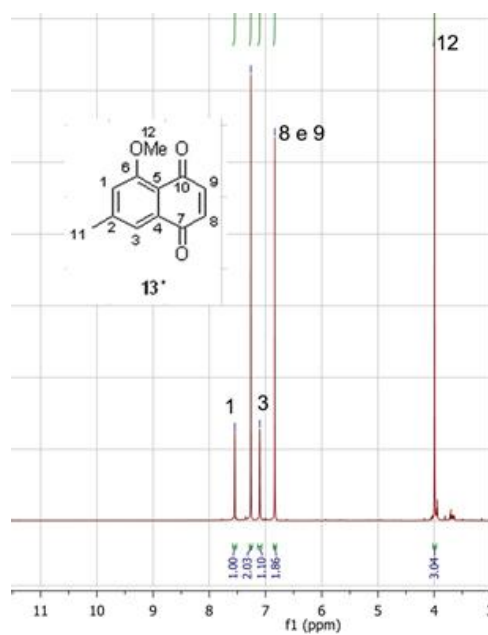


Figura 12 - Expansão do espectro 5, do composto **13'** na região 3,5-11,5 ppm

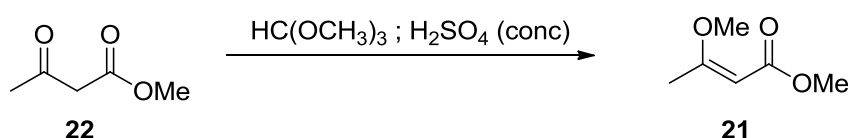
Tendo sido obtido o precursor da emodina **13** e **13'** prosseguiu-se com o esquema sintético e preparou-se o dieno de Brassard necessário para a segunda reacção de Diels-Alder.

## Formação do dieno de Brassard

A fim de sintetizar o dieno de Brassard, necessário para a formação da emodina, sintetizou-se primariamente o metil  $\beta$ -metoxi-etanonato **21**. Este composto é utilizado como precursor do dieno de Brassard pretendido.

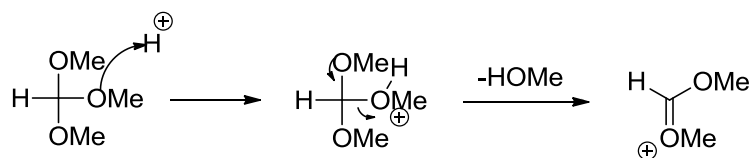
### Síntese 1 – Formação do precursor do dieno de Brassard

Para sintetizar o metil  $\beta$ -metoxi-etanonato **21** seguiu-se a estratégia proposta por Smismann e Voldeng (esquema 2.6).<sup>35</sup>



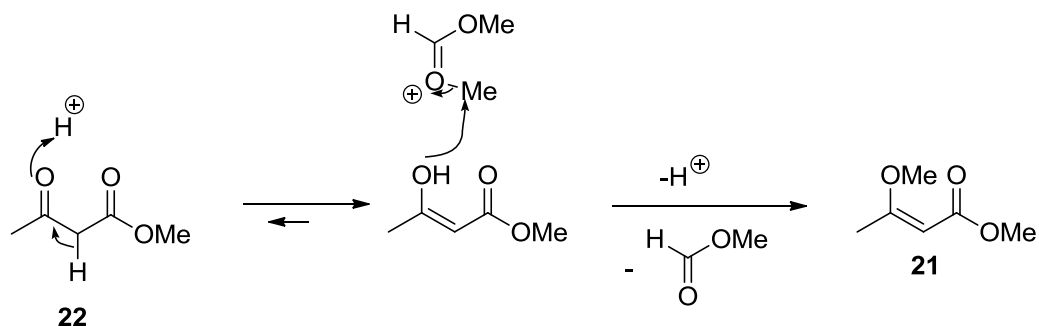
Esquema 2.6 - Esquema sintético para formação de **21** a partir do composto comercial **22**

Esta reacção ocorre por intermédio de uma reacção de substituição nucleofílica do tipo 2 ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ), entre o metil acetoacetato **22** e o trimetil-ortoformato. O meio ácido forte permite estabilizar a forma enólica do metil acetoacetato e reage com o trimetil-ortoformato, tornando-o um dador de grupo metilo (esquema 2.7).



Esquema 2.7 – Mecanismo proposto para a formação do ião doador de grupo metilo

Após a formação do ião doador de grupo metilo, dá-se a reacção de  $\text{S}_{\text{N}}2$ , com formação do composto pretendido (esquema 2.8).



Esquema 2.8 – Mecanismo proposto para a reacção  $\text{S}_{\text{N}}2$  de formação do composto **21**

O produto foi obtido com um rendimento máximo de 50%, uma vez que as reacções não foram completas. Podia verificar-se nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN da reacção antes da purificação, que

havia a presença de materiais de partida. Apesar das tentativas de optimização, o melhor rendimento bruto não passou dos 50%, com metade dos materiais de partida ainda por reagir. No entanto, o composto obtido foi quase puro, sendo as impurezas que se observam no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (espectro 7, em anexo) em pouca quantidade.

Analisando o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto purificado, pode verificar-se a presença de dois grupos metóxilo distintos, na zona de 3,5 ppm. O sinal a campo mais baixo será o correspondente à funcionalidade éster e a campo mais alto à funcionalidade éter conjugado. Também se verifica a presença do sinal correspondente ao único protão da ligação dupla a 4,9 ppm, confirmando assim a formação do composto pretendido (figura 2.4). Efectuou-se em seguida a caracterização do composto por  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro 8, em anexo). (ver tabela 2.2, para completa atribuição dos sinais)

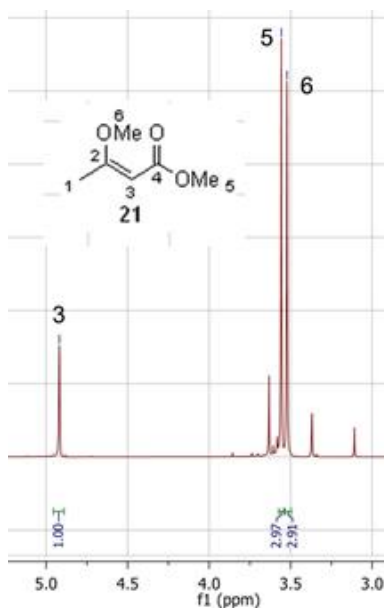
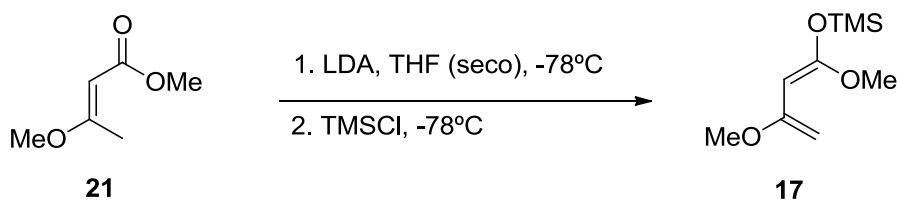


Figura 2.4 - Expansão do espectro 7, do composto 21, na região 3-5 ppm

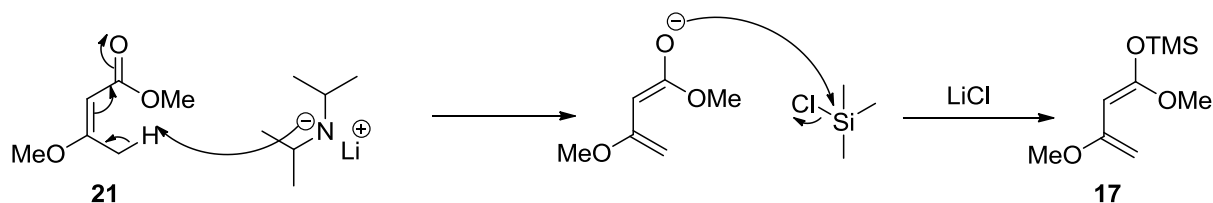
## Síntese 2 – Formação do dieno de Brassard

A síntese do precursor da segunda reacção de Diels-Alder, o dieno de Brassard (1,3-dimetoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)trimetilsilano **17** foi mais uma vez baseado na formação do enolato (esquema 2.9), de acordo com o trabalho de Martinelli.<sup>36</sup>



Esquema 2.9 – Esquema sintético geral de 17

Esta síntese é idêntica mecanisticamente à síntese apresentada para o dieno de Danishesfky. Começa com uma reacção ácido-base, por parte do LDA, e é seguida de uma substituição nucleofílica  $S_N2$  (esquema 2.10).

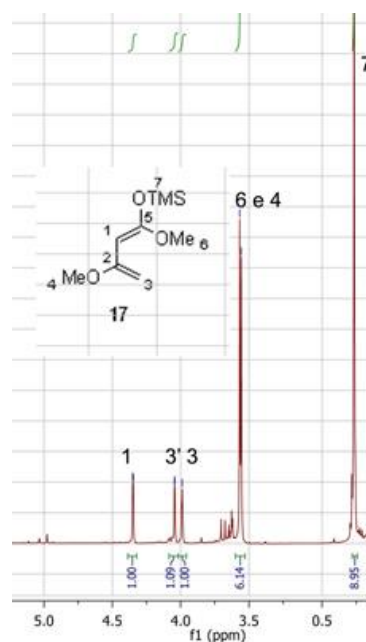


Esquema 2.10 - Mecanismo proposto para a reacção de formação de **17**

A reacção de formação do dieno de Brassard **17** provou ter as mesmas dificuldades já descritas para a reacção do dieno de Danishesfky. Sendo este dieno **17** mais reactivo, logo mais propenso à degradação e perda do grupo TMS, as condições reaccionais tiveram de ser controladas ainda com maior rigor e o seu armazenamento influencia a sua pureza para o seguimento da síntese geral. Deve ser guardado em atmosfera de azoto, a fim de evitar o contacto com o ar, e consequentemente com a humidade.

O rendimento máximo de produção foi de 92%, confirmado por espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN (espectro 9, em anexo), após uma alteração à quantidade de LDA utilizado. Nos primeiros ensaios, o produto era isolado sempre com metade do material de partida. Assim, aumentou-se, para o dobro, a concentração de base em relação à concentração do metil  $\beta$ -metoxi-etanoato **21**. Este aumento da concentração de base não só permitiu aumentar o rendimento como evita o passo final de purificação e de exposição do composto ao ar, diminuindo as hipóteses de perda por degradação.

Confirmou-se a síntese do composto por análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN. O grupo TMS apresenta um sinal a 0,27 ppm e os sinais a 3,57 ppm são correspondentes aos grupos metóxilo. O desdobramento do sinal dos prótons da dupla terminal que se observou no composto **15** também se encontra presente neste composto, o que era de esperar visto ser estruturalmente semelhantes (figura 2.5).



**Figura 2.5 – Expansões do espectro 9, correspondente ao composto 17, na região de 3-5 ppm e na região de 0-1 ppm.**

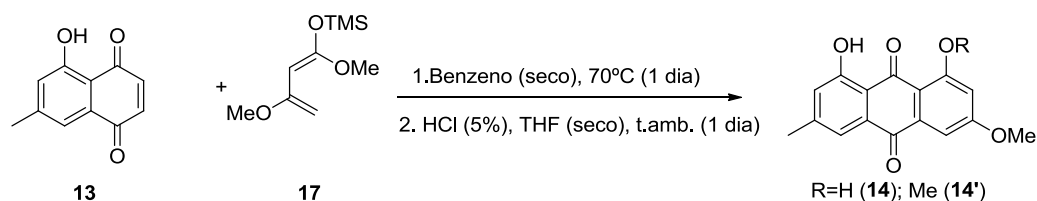
Realizou-se em seguida a caracterização do composto por <sup>13</sup>C-RMN (espectro 10, em anexo). (ver tabela 2.2, para completa atribuição dos sinais)

No entanto, também se pode verificar pelos espectros de ressonância magnética que existem impurezas no composto, apesar das tentativas sucessivas de purificação. Este aspecto teve grande importância para a reacção seguinte pois, como já se verificou na síntese da 7-metil-juglona **13**, as reacções de Diels-Alder são particularmente sensíveis ao grau de pureza dos reagentes.



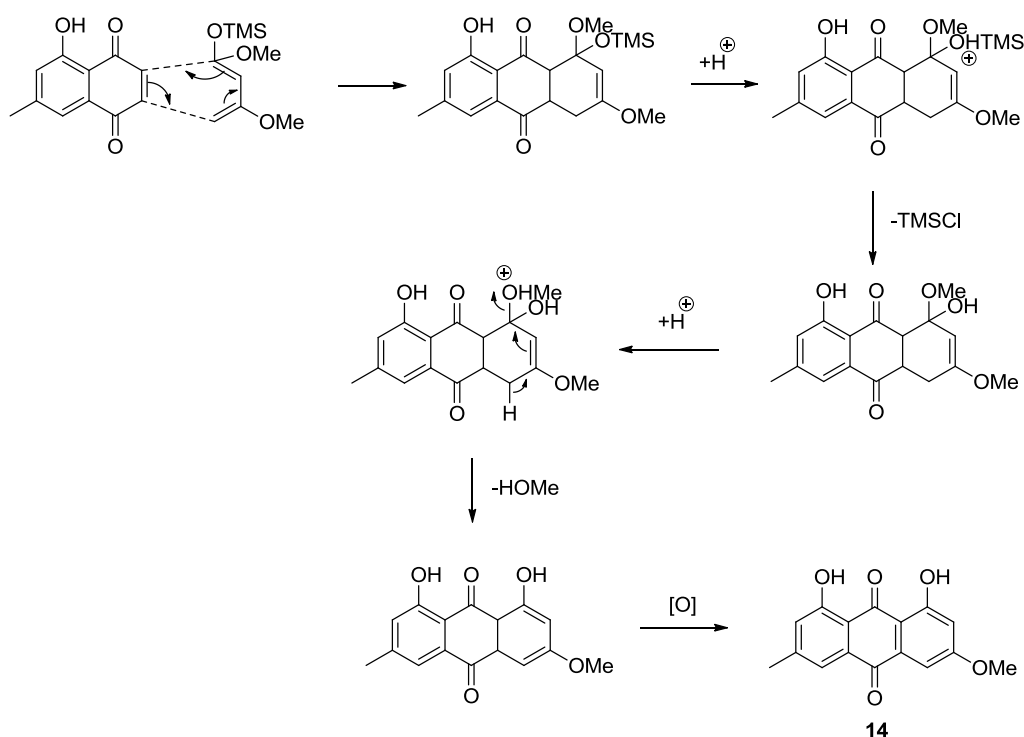
## Formação da fisciona e derivado

A primeira aproximação utilizada para a síntese do 1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metilantraceno-9,10-diona, ou fisciona, **14** encontra-se no esquema 2.11. Este composto é um precursor do emodina antrona **10** pois pode ser facilmente convertido a este por uma reacção de redução.



Esquema 2.11 – Esquema sintético geral para a formação de **14** e **14'** proposto por Motoyoshiya et al.<sup>6</sup>

Mecanicamente, esta reacção segue o mesmo caminho que a primeira reacção de Diels-Alder já apresentada. É um passo concertado entre **13** e **17**, seguida da deprotecção do grupo hidroxilo (esquema 2.12).



Esquema 2.12 – Mecanismo proposto para a formação de **14**

Mas esta aproximação revelou-se infrutífera para a obtenção do composto **14** isolado e puro.

As amostras obtidas das reacções efectuadas continham diversos produtos. Foi possível detectar a formação do produto secundário 1-hidroxi-6,8-dimetoxi-3-metilantraceno-9,10-diona, também conhecido como 6,8-O,O'-dimetilemodina, **14'**. Tendo em conta a literatura<sup>6</sup>, o aparecimento

deste composto era de esperar e, não foi detectado o regioisomero da reacção de Diels-Alder apresentado na figura 2.6. Isto confirmou que esta reacção pode ser altamente regioselectiva.

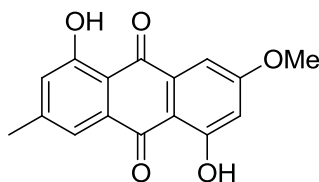
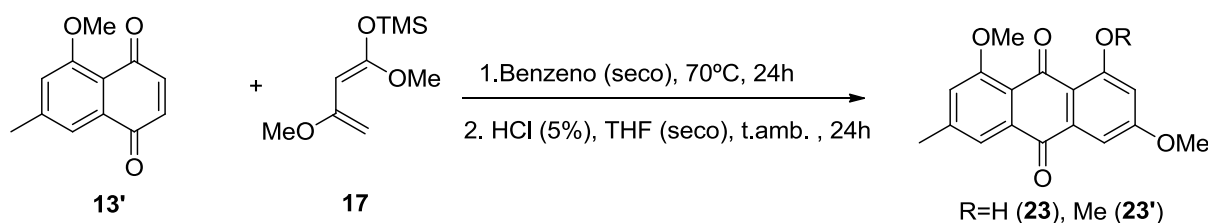


Figura 2.6 – Estrutura do regioisomero de **14**, 1,5-dihidroxi-3-metoxi-7-metilantraceno-9,10-diona

A degradação de **14** e **14'** no segundo passo, com meio ácido, foi observada por c.c.f., onde a mancha correspondente ao composto **14** e ao seu derivado **14'** foram desaparecendo consoante o tempo em ácido foi aumentando. Igualmente pôde observar-se que o 6,8-O,O'-dimetilemodina **14'** é mais resistente ao meio ácido que o fisiona **14**, uma vez que o desaparecimento da mancha referente a **14** foi mais célere que o do seu derivado. Assim, confirmou-se mais uma vez a sensibilidade destes compostos a meios ácidos.

Tentativas com o composto **13** foram então abandonadas tendo sido investigadas novas alternativas. A aproximação seguinte à síntese de **14** foi então modificar o material de partida. Em vez de utilizar o **13**, partiu-se de **13'**, nas mesmas condições (esquema 2.13). A formação do composto **23**, 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona, não impediria de alcançar o produto final pretendido. Para a formação de **10**, o composto iria ser sujeito a uma reacção de redução e isso iria desproteger o grupo hidroxilo, nas condições utilizadas, conseguido o produto desejado.

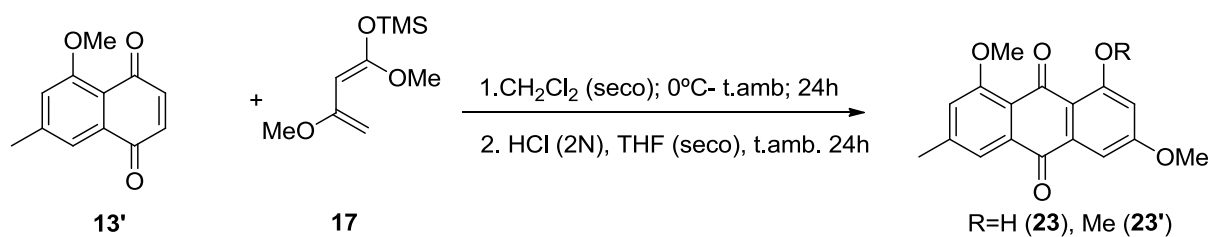


Esquema 2.13 – Esquema geral de síntese para a formação do composto **23**

No entanto, esta síntese, nestas condições, apresentou exactamente o mesmo tipo de problemas descritos para a reacção a partir de **13**. Detectou-se, no entanto, a formação do composto **23** sem, no entanto, ser possível purifica-lo. Em reacções posteriores, nestas mesmas condições reaccionais, não foi possível sequer a detecção da formação do composto.

O rendimento bruto da reacção onde foi possível o isolamento do composto com as condições descritas foi de 7%.

Assim, não só havia a necessidade de encontrar condições que permitissem o isolamento e purificação do composto, como de aumentar o rendimento. Pesquisaram-se então condições alternativas e a terceira aproximação sintética (esquema 2.14) na formação do composto pretendido foi uma adaptação da via sintética proposta por Tiezte e Gericke.<sup>37</sup>



**Esquema 2.14 – Esquema geral de síntese para a formação do composto 23 com novas condições reaccionais.**<sup>37</sup>

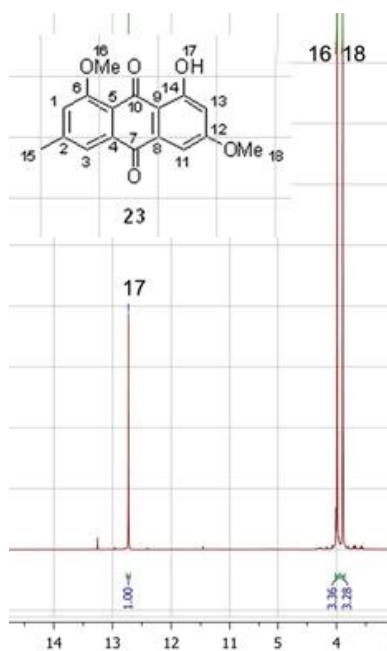
A mudança de sistema de solventes e de temperatura a que foi realizada a reacção deu resultados positivos. Não só foi possível formar, isolar e purificar o composto **23** como foi possível verificar que a reacção não apresentava evidências da formação de **23'**. Houve a formação do composto trimetoxilado mas a sua purificação da mistura reaccional provou ser impossível com as condições utilizadas. Também se verificou que a reacção não era completa. Isto devido à recolha de material de partida **13'** durante a fase de purificação. A explicação para a recolha do material de partida pode estar relacionada com a possibilidade de haver reacção de retro Diels-Alder.

Uma das dificuldades que se enfrentou durante a síntese destes compostos foi a eliminação de impurezas. Segundo a literatura adoptada, o composto pretendido **23** deveria ser insolúvel em acetato de etilo, que é utilizado no final da reacção. O uso deste solvente deveria então ajudar o composto **23** precipitar, arrastando consigo as impurezas presentes na mistura reaccional. No entanto, a pouca quantidade de sólido obtido, ou mesmo a sua ausência, levou a uma análise por c.c.f. do solvente recolhido. Nesta análise verificou-se que o composto **23** era solúvel em acetato de etilo, e por isso, arrastado com as impurezas.

Assim, passou-se para um sistema de extracção convencional. Análises feitas por c.c.f. demonstraram que a lavagem da fase aquosa só com acetato de etilo não era suficiente para extrair todo o composto para a fase orgânica. Para isso, realizou-se a extracção do composto obtido com clorofórmio. O uso deste solvente, no entanto, permitiu a passagem de algumas impurezas que estavam contidas na fase aquosa e na fase extraída com acetato de etilo para a mistura reaccional a purificar. Tentou-se assim retirar a fase de lavagem da mistura reaccional com acetato de etilo e passou-se directamente para a extracção com clorofórmio. No entanto, verificou-se que a lavagem da mistura reaccional é necessária. O resultado da extracção na ausência da fase de lavagem apresentou ainda mais impurezas.

Obteve-se, assim, para esta reacção um rendimento máximo de 14%. Apesar da melhoria de rendimento em relação à aproximação sintética anterior, aquando do aumento de escala, houve um decaimento do mesmo. Isto deve-se provavelmente ao grau de pureza dos reagentes utilizados e à dificuldade, já referida, de extracção do composto.

Por análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN (espectro 11, em anexo), pôde então confirmar-se a formação do composto. Existem dois grupos de sinais característicos do composto **23** (figura 2.7): o sinal presente a 12,7 ppm, correspondente ao protão do grupo hidroxilo; e os sinais a 3,9 ppm são correspondentes aos dois grupos metóxilo presentes na molécula. Entre 6,9-7,9 encontram-se os sinais dos protões aromáticos, integrando cada um para um protão, confirmando assim que a estrutura final é do composto pretendido.

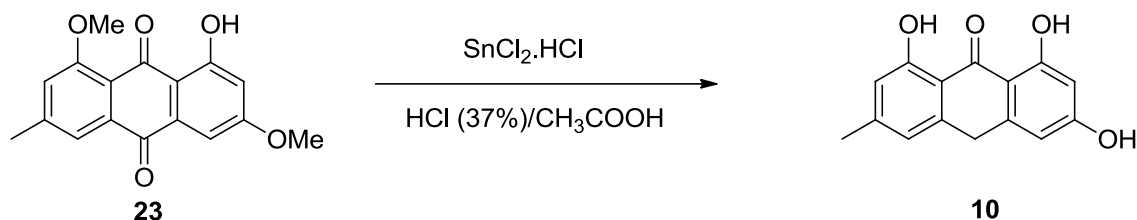


**Figura 2.7 – Expansão do espectro 11, do composto 23, na região de 12-13 ppm e a 4 ppm**

Ainda se efectuou a caracterização do composto por  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro 12, em anexo). (ver tabela 2.2, para completa atribuição dos sinais)

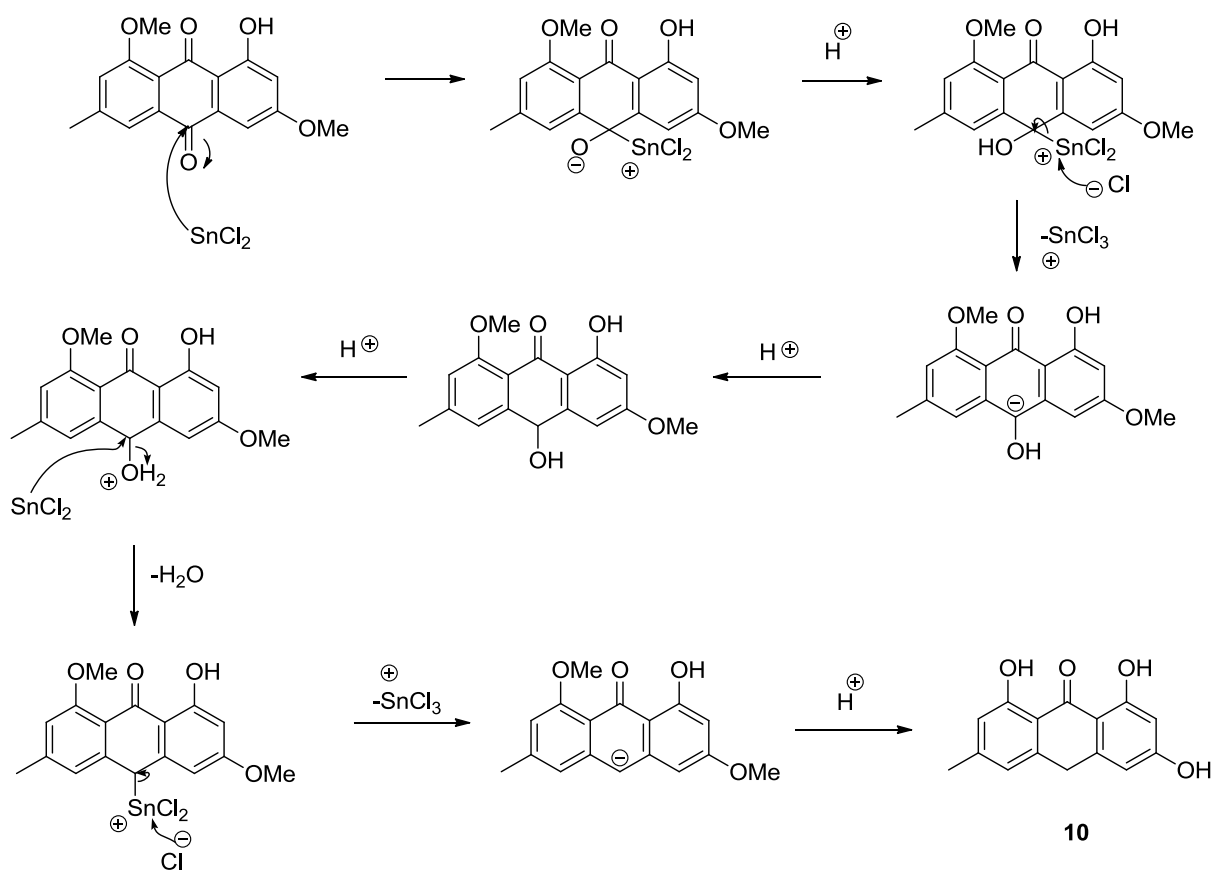
## Formação da emodina antrona

Tendo sido ultrapassadas as dificuldades para a formação de um composto possível de ser convertido a emodina antrona **10**, seguiu-se a aproximação, mais uma vez, descrita no artigo de Motoyoshiya et al.<sup>6</sup> representada no esquema seguinte (esquema 2.15).



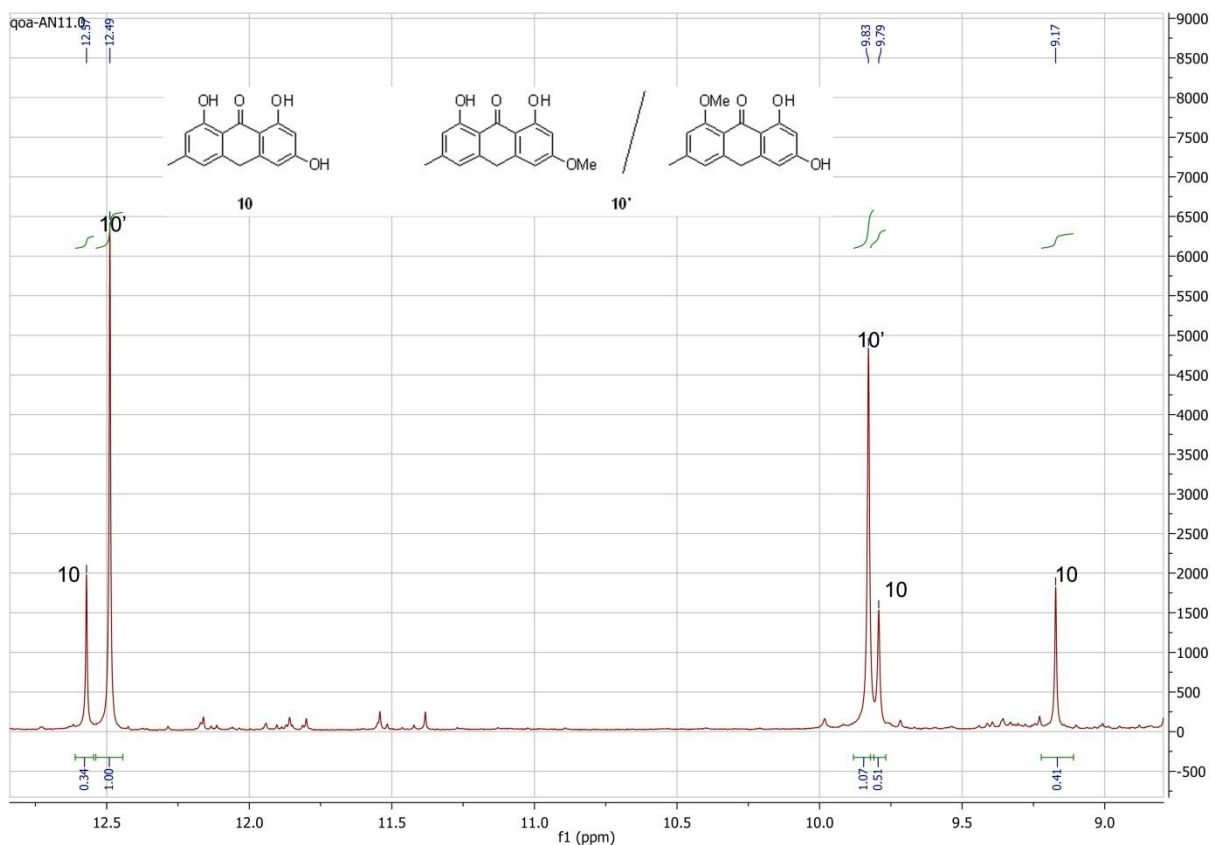
**Esquema 2.15 – Esquema geral de síntese da formação de 10 a partir de 23**

A síntese compreende duas reacções diferentes. Uma é a hidrólise ácida dos grupos metóxilo a grupos hidroxilo, pelo meio ácido, e a segunda reacção é a reacção de redução do grupo carbonilo mais acessível presente na molécula, pelo cloreto de estanho (II) (esquema 21). As duas reacções parecem ocorrer em simultâneo mas a redução parece ser uma reacção mais rápida que a hidrólise ácida. Isto porque foi possível isolar o produto di-hidroxilado reduzido, com o composto tri-hidroxilado reduzido.



**Esquema 2.15 – Mecanismo proposto para a redução com cloreto de estanho do composto 23**

Uma das razões possíveis para a obtenção do composto di-hidroxilado é o tempo de reacção. Pela análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (espectro 13, em anexo), da única tentativa efectuada desta reacção, pode verificar-se a presença de dois produtos. Vê-se claramente que o produto maioritário é o produto dihidroxilado **10'**, apesar de se verificar a presença de composto trihidroxilado **10**. Isto porque na zona de campo mais baixo, 9,0-12,5 ppm aparecem dois conjuntos de sinais distintos. Um de menor intensidade que corresponde aos três grupos hidroxilo de **10** e outro grupo, mais intenso, com apenas dois sinais correspondentes ao composto maioritário **10'** (figura 2.8)



**Figura 2.8 – Expansão do espectro 13, do composto **10** e (**10'**), na região 9,5-13,8 ppm**

Sendo os dois compostos muito semelhantes, a purificação destes tornou-se muito difícil e ainda há a desenvolver um método de separação e purificação eficaz. Para trabalho futuro, a fim de evitar a presença do composto di-hidroxilado, há que alongar o tempo de reacção de modo a que se permita a conversão total de **10'** em **10** e assim poder fazer uma caracterização total do composto obtido.

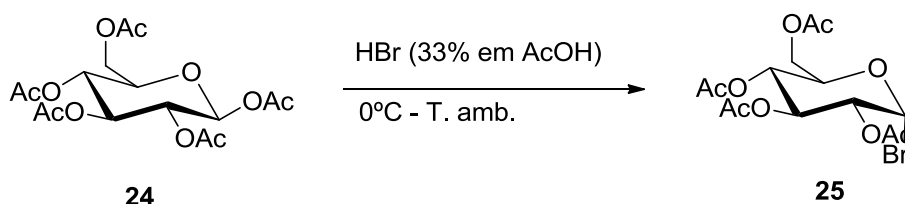
Como não foram purificados os compostos, existem duas estruturas possíveis para **10'**. Se se purificar futuramente este composto, então será possível fazer uma caracterização 2D e então elucidar a sua estrutura.

O rendimento bruto desta reacção foi calculado a partir do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN e deu valores de 43% para o produto di-hidroxilado e de 15% para o composto **10**.

## Formação do 4-tetraacetato-1-bromo-β-D-glucose

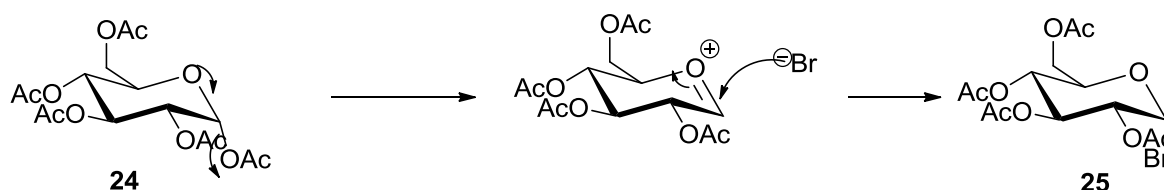
Um dos objectivos deste trabalho era a síntese de derivados glicosilados dos compostos obtidos. Para isso, abordaram-se duas estratégias gerais. Uma das estratégias sintéticas consistiu em utilizar o 5-pentaacetato-β-D-glucose **24** directamente na reacção (abordado mais à frente neste documento) e a outra consistiu em activar o **24** para a reacção de glicosilação, convertendo-o em derivado bromado, **25**.

Primariamente, para a síntese de **25**, seguiu-se a via sintética apresentada no esquema seguinte (esquema 2.16)<sup>38</sup>



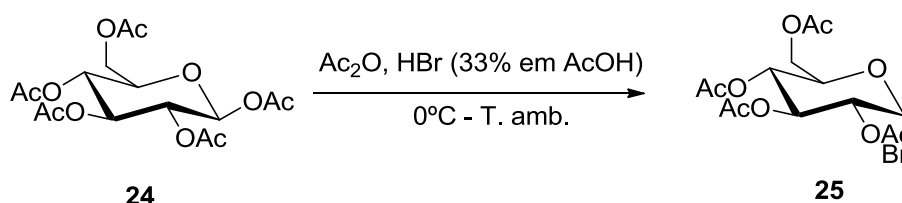
Esquema 2.16 – Esquema sintético geral utilizado na primeira abordagem à síntese de **25**.

De um modo geral, esta reacção ocorre pela formação do ião oxónio no açúcar. Esta estrutura então sofre, posteriormente, um ataque nucleofílico do ião brometo ao carbono anomérico. (esquema 2.17).



Esquema 2.17 - Mecanismo proposto para a formação de **25** a partir de **24**

No entanto, esta primeira aproximação sintética não teve os resultados esperados. A destilação azeotrópica em tolueno, utilizada para extrair as impurezas e restos de material de partida da mistura reaccional, revelou-se ineficaz. Não só não foi possível purificar o composto **25** pretendido, como não foi possível isolá-lo com estas condições reaccionais. Assim, alterou-se a abordagem sintética para a representada no esquema seguinte (esquema 2.18).<sup>39</sup>

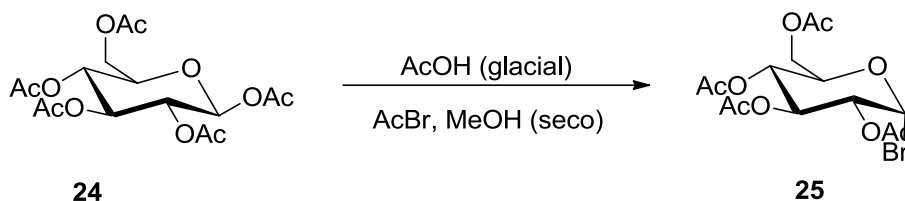


Esquema 2.18 – Segundas condições de síntese adoptadas para a formação do composto **25**

Mais uma vez, a aproximação utilizada não permitiu isolar ou purificar o composto pretendido. Durante a evaporação dos solventes, observou-se uma mudança de coloração na mistura reaccional que indicou, após análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, que o composto se tinha degradado.

As degradações em ambas as reacções podem ter origem na reacção ser sensível à luz, alguma impureza presente nos materiais de partida, e a não reacção pode ter origem variação de temperatura ou mesmo uma concentração de ácido não eficiente.

Assim sendo, procurou-se uma terceira via para sintetizar o composto pretendido (esquema 2.19).<sup>40</sup>



**Esquema 2.19 – Condições reaccionais utilizadas na terceira tentativa de formação do composto 25**

As condições descritas no artigo de Hunsen e colaboradores<sup>40</sup>, provaram ser as melhores para a obtenção do composto pretendido. Apesar de não se ter conseguido solidificar o composto **25** e este apresentar-se em óleo, por análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (espectro 14, em anexo), pôde verificar-se o elevado grau de pureza.

Confirmou-se a sua formação, como já foi dito, por espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN. No espectro pode observar-se um desvio do protão anomérico, 1, de campo mais alto para campo mais baixo, quando comparado com o composto **24**<sup>41</sup>, o que era de esperar, tendo em conta o efeito do halogeneto (figura 2.9).



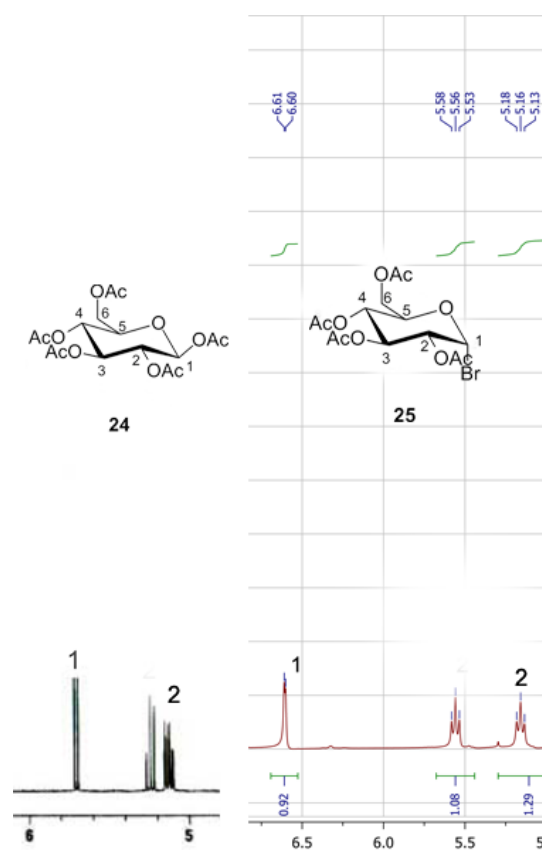


Figura 2.9 – Expansão dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **24**<sup>41</sup> e do composto **25** (espectro 14) na região de 5-7 ppm

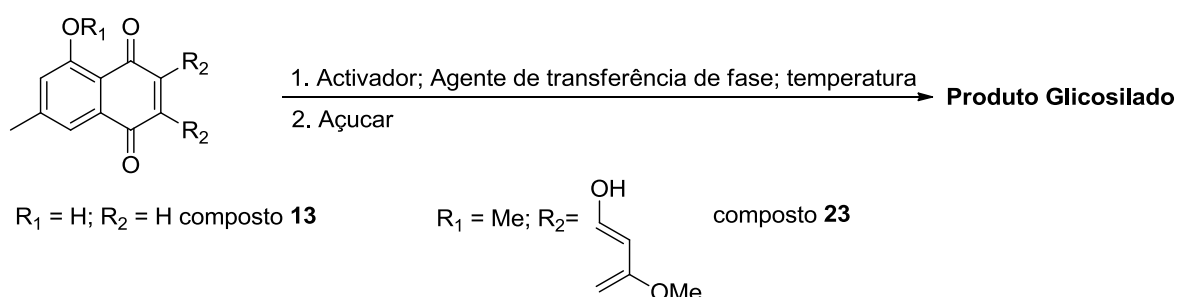
Após a confirmação de obtenção do composto pretendido **25**, efectuou-se a caracterização do mesmo por espectroscopia de  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro 15, em anexo). (ver tabela 2.2, para completa atribuição dos sinais)

Não foi possível determinar o rendimento da reacção, mas a sua pureza é superior a 90%.

## Tentativas de Síntese – Derivados glicosilados

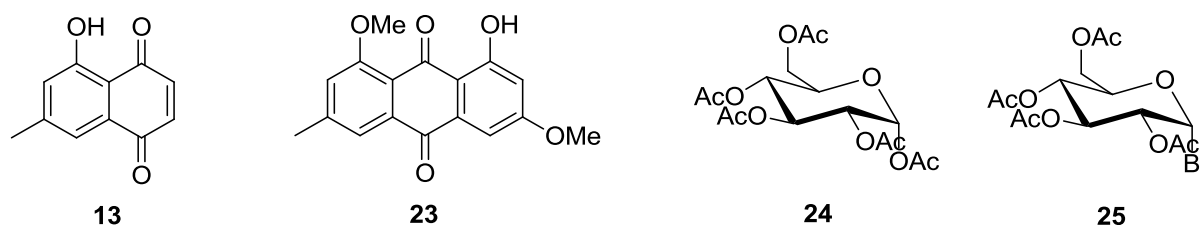
A fim de aumentar a solubilidade dos compostos sintetizados em meios aquosos pode efectuar-se a derivatização dos mesmos com um grupo que possa satisfazer as condições requeridas. Como o açúcar glucose é biodegradável e não é tóxico, foi pensado como sendo um bom grupo de derivatização. Igualmente, quer para a 7-metil-juglona **13**, quer para o emodina **4**, existem na natureza derivados glicosilados, como já foi referido anteriormente, o que leva a que a adição deste açúcar em particular seja uma boa estratégia.

Não existindo nenhuma síntese publicada de derivatização deste tipo de compostos com açúcares, efectuaram-se assim diversas tentativas para glicosilar o composto **13** sintetizado no decorrer deste trabalho e o composto **23**, um derivado metoxilado do emodina **4** (esquema 2.20).



**Esquema 2.20 – Esquema geral das tentativas de glicosilação**

Para isso utilizou-se o composto **24** e o composto **25** (figura 2.10) e as abordagens sintéticas apresentam-se na tabela 2.1.



**Figura 130 – Estruturas dos substratos e açúcares utilizados nas tentativas de glicosilação**

**Tabela 2.1 – Condições experimentais utilizadas nas diversas tentativas de síntese**

	Substrato	Açúcar	Activador	Agente de transferência de fase	Temperatura (°C)
<b>A</b>	13	24	NaH (60%)	-	t. amb.
<b>B</b>	13	25	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-	40
<b>C</b>	13	24	NaOH (1M)	Bu <sub>4</sub> NBr	t. amb.
<b>D</b>	13	24	NaOH (1M)	Bu <sub>4</sub> NBr	35
<b>E</b>	13	24	CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	Δ
<b>F</b>	23	24	CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	Δ

Quase todas as aproximações que foram feitas tiveram como base os estudos feitos por Kroger e Thiem para glicosilações de compostos fenólicos.<sup>42</sup> Uma vez que os compostos de partida, **13** e **23** têm hidroxilos de natureza fenólica, as condições apresentadas no artigo pareciam válidas para se tentar efectuar a glicosilação destes compostos.

Na abordagem (**A**) (tabela 2.1), utilizou-se um método comum para glicosilação. O uso de uma base forte, como o hidreto de sódio, para formação do alcóxido, seguida da adição do açúcar derivatizado. No entanto, não foi encontrado qualquer tipo de evidência que o composto desejado se tivesse formado. Nem mostrou nenhuma evidência de se manter o material de partida. Ou seja, nestas condições, a degradação dos materiais e possíveis produtos levou a que a tentativa fosse rapidamente abandonada. Além de que a presença do óleo utilizado para estabilizar o hidreto de sódio, usado como base para abstracção do protão do grupo hidroxilo do composto 13, era de difícil remoção, acabando por contaminar toda a amostra final.

Assim partiu-se para a abordagem (**B**), presente então no artigo referido anteriormente. Nesta aproximação foi utilizado o material de partida penta-acetilado **24**. Neste caso, a abordagem consistia em tornar o grupo acetato um bom grupo abandonante para facilitar o ataque do grupo hidroxilo à posição anomérica. Mas os resultados foram negativos. Nestas condições não houve formação do composto pretendido e não se recolheu nenhum composto que pudesse ser isolado e identificado.

Como a abordagem anterior não teve quaisquer resultados, tentou-se utilizar as condições descritas em (**C**)<sup>42</sup>. Estas condições, com o uso de um agente de transferência de fase  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ , e com uma base forte,  $\text{NaOH}$  (1M), a ideia era fazer primariamente o alcóxido, onde o agente de transferência de fase iria permitir a passagem da base da fase aquosa para a orgânica, e depois a adição do derivado de açúcar **25**. O uso do derivado em vez do uso do açúcar penta acetilado, poderia facilitar a formação do ião oxónio necessário para a glicosilação com mais facilidade nestas condições. Mas, mais uma vez, não se obteve indícios da formação do composto desejado. Apenas se conseguiu recolher o composto 4-tetraacetato- $\beta$ -D-glucose, por libertação do ião brometo e substituição com o ião hidroxilo da base.

Não havendo a destruição do derivado de açúcar com as condições anteriores, pensou-se que talvez não houvesse a formação do alcóxido nestas condições. Então alterou-se a temperatura a que a reacção se processava, formando o composto alvo.

Esta foi a abordagem (**D**). Foi diminuído o tempo de espera após a adição da base à mistura reaccional mas com o aumento de temperatura, esperava-se que se promovesse a formação do alcóxido. Mas, mais uma vez, observava-se o desaparecimento da mancha correspondente a 13 no c.c.f. e no final da reacção não foi isolado nenhum composto glicosilado.

Em todas as condições reaccionais utilizadas até ao momento, a base tinha sido sempre uma base forte, hidreto de sódio e hidróxido de sódio (1M). Isto porque os protões fenólicos têm um pKa normalmente elevado (na casa de 12). No entanto, foi observada a degradação do material de partida, não tendo sido sequer isolado no fim da reacção. Por conseguinte, estas condições de grande basicidade poderiam estar a destruir o material de partida antes mesmo da adição do derivado 25. Sendo assim, o passo seguinte foi modificar a base a ser utilizada, abordagem (**E**).

O carbonato de cézio é uma base mais suave que as utilizadas anteriormente e tem a vantagem de poder ser adicionada directamente na reacção sem o uso de agentes de transferência de fase, no caso do hidróxido de sódio, ou agentes estabilizadores, no caso do hidreto de sódio. Logo torna a reacção mais limpa e o contacto entre a base e o material de partida mais eficaz, uma vez que se dissolve no solvente utilizado na reacção. No entanto, apesar de se verificar a formação de manchas no c.c.f. durante a reacção que poderiam indicar a formação do composto pretendido, na purificação da reacção, não foi isolado qualquer composto conclusivo. No entanto, pôde isolar-se, durante a purificação, algum do derivado de açúcar que não reagiu, tendo o material de partida **13** se convertido em outro composto não identificado.

Como não houve a degradação dos materiais de partida com as condições utilizadas em **(E)**, as mesmas foram utilizadas para o composto **23**. Ao contrário da 7-metil-juglona **13**, que apresenta uma dificuldade particular em formar o alcóxido nas condições utilizadas, poderia acontecer que o composto **23** não apresentasse uma estabilidade tão grande e pudesse, nas condições apresentadas em **(F)**, formar o composto glicosilado **19**.

No entanto, também a tentativa **(F)** foi infrutífera. A degradação, ou conversão, do material de partida **23** acabou por se dar, não tendo sido isolado nenhum composto glicosilado nestas condições.

## Conclusão e Trabalho Futuro

A síntese da hipericina **1** passa pela síntese do emodina **4**, sendo esta última a mais focada no decorrer deste trabalho. Para obter o emodina antrona **10**, derivado do emodina **4**, a estratégia de síntese seguida considerava duas reacções de cicloadição de Diels-Alder que, por sua vez, exigiam a produção dos dienos respectivos a cada uma delas.

As reacções de síntese de ambos os dienos revelaram-se ser um desafio de optimização e purificação que foi ultrapassado por alteração de algumas condições reaccionais, como sendo a concentração de base utilizada, tempo de reacção e controlo cuidadoso e rigoroso da temperatura. Em particular, o controlo das condições reaccionais utilizadas na síntese do dieno de Brassard, para evitar degradação quando exposto ao ar. Para melhorar estas reacções futuramente, poder-se-á pesquisar e tentar um método de purificação deste composto que evite a sua degradação ao máximo para que não leve interferentes para o passo de síntese seguinte.

Ambas as reacções de Diels-Alder, os passos-chave desta abordagem sintética, apresentaram dificuldades. As sínteses da 7-metil-juglona **13** e do fisciona **14** revelaram-se muito sensíveis a interferentes no meio. Quer advenham da solução de dieno de partida, quer estejam presentes nos solventes ou no dienófilo respectivo, o rendimento e pureza da reacção é afectado. São reacções igualmente sensíveis às condições ácidas e à temperatura que são realizadas. Aquando da síntese de **13**, foi possível desenvolver condições suficientemente puras e adequadas à formação do produto pretendido. Já para **14**, o mesmo não aconteceu.

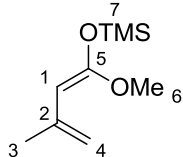
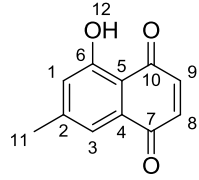
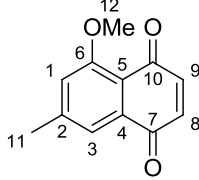
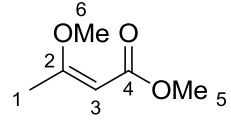
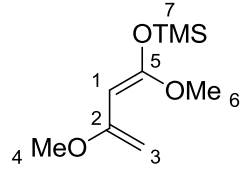
A formação de um produto secundário de **13**, o derivado metoxilado da 7-metil-juglona **13'**, no entanto, permitiu a continuação da via de síntese. De tal forma é importante o controlo do meio reaccional nas reacções de Diels-Alder, que não foi possível sintetizar o fisciona **14** mas, partindo de **13'**, foi possível sintetizar um composto derivado do fisciona, o 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona **23**. Este produto foi obtido como sendo o único formado, confirmando a regioselectividade da segunda reacção de Diels-Alder.

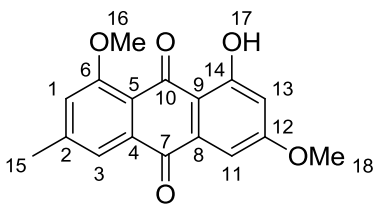
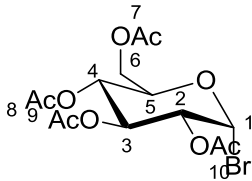
Como trabalho futuro deverá visar-se a repetição destas reacções, tendo em atenção as purezas dos reagentes utilizados, as condições em meio ácido e o tempo de reacção, que são de grande importância. A optimização do rendimento da reacção, bem como o isolamento e purificação destes compostos são necessários para continuar a síntese da hipericina ou para continuar o estudo do desenvolvimento de derivados deste composto.

A síntese do emodina antrona **10** provou ser de realização fácil apenas tendo de ter em atenção, no futuro, ao tempo de reacção, de modo a optimizar a conversão total do composto **23** ou **14**, se for feita a sua síntese, em **10**. Após a obtenção do emodina antrona **10**, poderá então tentar-se a dimerização, a fim de formar o esqueleto base de **1**. Esta dimerização pode ocorrer entre duas unidades de **10** ou entre uma unidade de **10** e uma unidade de **14** (ou mesmo de **23**, se o objectivo for a produção de um derivado metoxilado de **1**). Para isso, pode seguir-se a via apresentada por Motoyoshiya e colaboradores, a grande base deste trabalho, ou mesmo a via apresentada por Aigner e colaboradores, que consiste na dimerização utilizando microondas.<sup>43</sup>

Por fim, há uma grande área a explorar futuramente na realização de derivados glicosilados da hipericina **1**. Estes derivados têm como objectivo o melhoramento da solubilidade dos compostos em meios aquosos. As tentativas já realizadas mostram a dificuldade de abstracção do protão do grupo hidroxilo quer na 7-metil-juglona **13**, quer no derivado obtido **23** e na formação dos compostos glicosilados. As estratégias podem passar por adicionar catalisadores, um estudo das bases utilizadas ou qualquer outro estudo de temperatura e condições reaccionais. No entanto, a produção destes compostos em laboratório pode permitir o futuro estudo do impacto farmacológico destes compostos e, talvez, atingir então o objectivo de melhorar a solubilidade.

**Tabela 2.2 – Dados de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (<sup>1</sup>H-RMN - δ (ppm) (multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição) e <sup>13</sup>C-RMN - δ (ppm) (atribuição)) dos compostos produzidos e purificados**

<b>Estrutura e Nome</b>	<b><sup>1</sup>H-RMN</b>	<b><sup>13</sup>C-RMN</b>
 <p><b>15</b></p> <p>1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano</p>	<p>0,31 (s, 1H, 7); 2,01 (s, 3H, 3); 3,61 (s, 3H, 6); 4,33 (s, 1H, 1); 4,62 (m, 1H, 4); 4,86 (m, 1H, 4')</p> <p>Anexo: Espectro 1</p>	<p>0,30 (7); 23,55 (4); 54,82 (6); 80,70 (3); 107,55 (2); 140,08 (1); 157,45 (5)</p> <p>Anexo: Espectro 2</p>
 <p><b>13</b></p> <p>5-hidroxi-7-metil-naftaleno-1,4-diona</p>	<p>2,43 (s, 3H, 11); 6,91 (s, 2H, 8 e 9); 7,08 (s, 1H, 3); 7,43 (s, 1H, 1); 11,86 (s, 1H, 12)</p> <p>Anexo: Espectro 3</p>	<p>189,75 (10); 184,63 (7); 161,69 (6); 148,52 (2); 139,33 (9); 138,79 (8); 131,48 (4); 124,17 (1); 112,97 (5); 22,25 (11)</p> <p>Anexo: Espectro 4</p>
 <p><b>13'</b></p> <p>5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona</p>	<p>2,48 (s, 3H, 11); 3,99 (s, 3H, 12); 6,83 (s, 2H, 8 e 9); 7,10 (s, 1H, 3); 7,55 (s, 1H, 1)</p> <p>Anexo: Espectro 5</p>	<p>185,42 (10); 184,00 (7); 150,72 (6); 146,42 (2); 140,92 (9); 135,97 (8); 133,69 (4); 119,90 (3); 118,29 (1); 117,39 (5); 56,34 (12); 22,26 (11)</p> <p>Anexo: Espectro 6</p>
 <p><b>21</b></p> <p>metil β-metoxi-etanonato</p>	<p>2,18 (s, 3H, 1); 3,52 (s, 3H, 6); 3,56 (s, 3H, 5); 4,92 (s, 1H, 3);</p> <p>Anexo: Espectro 7</p>	<p>18,69 (1); 50,54 (6); 55,25 (5); 90,36 (3); 168,15 (4); 173,11 (2)</p> <p>Anexo: Espectro 8</p>
 <p><b>17</b></p> <p>(1,3-dimetoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)trimetilsilano</p>	<p>0,27 (s, 9H, 7); 3,56 (s, 6H, 6 e 4); 3,99 (s, 1H, 3); 4,05 (s, 1H, 3'); 4,35 (s, 1H, 1);</p> <p>Anexo: Espectro 9</p>	<p>0,37 (7); 53,06 (6); 55,01 (4); 75,70 (1); 78,71 (3); 90,48 (2); 158,77 (5)</p> <p>Anexo: Espectro 10</p>

 <p style="text-align: center;"><b>23</b></p> <p>1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona</p>	<p>2,45 (s, 3H, 15); 3,89 (s, 3H, 18); 3,99 (s, 3H, 16); 6,59 (s, 1H, 13); 7,06 (s, 1H, 11); 7,27 (s, 1H, 3); 7,69 (s, 1H, 1); 12,73 (s, 1H, 17)</p> <p>Anexo: Espectro 11</p>	<p>22,45 (15); 56,03 (18); 56,54 (16); 106,52 (11); 107,40 (13); 110,41 (9); 118,54 (5); 119,18 (3); 120,20 (1); 135,50 (4); 136,82 (8); 146,76 (2); 160,83 (6); 164,95 (14); 166,59 (12); 181,25 (7); 186,89 (10)</p> <p>Anexo: Espectro 12</p>
 <p style="text-align: center;"><b>25</b></p> <p>4-tetraacetato-1-bromo-α-D-glucose</p>	<p>6,60 (d, 1H, J=4, 1); 5,56 (t, 1H, J=20, 3); 5,16 (t, 1H, J=16, 2); 4,84 (dd, 1H, J=12, 4); 4,31 (m, 2H, 4/6); 4,12 (m, 1H, 6'); 2,10-2,04 (s, 12 H, 7/8/9/10)</p> <p>Anexo: Espectro 14</p>	<p>170,51-169,61 (C=O, 7/8/9/10); 86,69 (1); 72,26 (3); 70,75 (2); 70,28 (5); 67,31 (4); 61,19 (6); 20,85 (CH<sub>3</sub>, 7/8/9/10)</p> <p>Anexo: Espectro 15</p>



## Capítulo 3 - Procedimento experimental

### Preâmbulo

Todos os solventes e reagentes utilizados foram fornecidos pela Aldrich, Merck, Panreac ou Vaz Pereira, não tendo sido sujeitos a purificação antes da sua utilização, excepto a p-benzoquinona, que foi purificada recorrendo a uma coluna de sílica de fase normal, com eluente clorofórmio. No caso do uso de solventes secos como tetraidrofurano (THF), hexano, benzeno, diclorometano (DCM) e metanol (MeOH), utilizou-se o método standart e foram destilados antes do seu uso. A purificação do 5-pentaacetato- $\beta$ -D-glucose foi igualmente efectuada pelo método standart, por recristalização em metanol, antes de ser utilizado.

Nas reacções acompanhadas por cromatografia em camada fina (c.c.f.), foram utilizadas placas de sílica 60 F<sub>254</sub> com suporte de alumínio (Merck). Após a eluição, a revelação das placas foi feita com luz ultra-violeta (UV) e recorrendo a soluções específicas para cada composto e indicadas em cada caso.

Nas colunas de purificação dos produtos foi utilizada cromatografia de fase normal e a sílica utilizada foi sílica gel 60 0,040-0,063 nm, sendo recolhidos entre 5-10 mL aproximadamente por cada tubo de ensaio. Está indicada em cada reacção o sistema de solventes utilizado.

Para a caracterização espectroscópica dos compostos sintetizados utilizou-se:

### Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Espectrómetro Bruker CXP 300 (400 MHz para espectros de protão, 100 MHz para espectros de carbono). Os dados obtidos para os espectros de protão, <sup>1</sup>H-RMN, são indicados pela seguinte ordem: solvente, desvio químico, multiplicidade de spin (s (singleto), d (duplete), m (multiplete)), , intensidade relativa, constante de acoplamento (J em Hz) e atribuição na molécula (sempre que possível). Os dados obtidos para os espectros de <sup>13</sup>C-RMN são indicados pela seguinte ordem: solvente, desvio químico e atribuição na molécula (sempre que possível).

### Espectroscopia de infravermelho (IV)

Espectrómetro Perkin Elmer, FT-IR spectrometer, Spectrum 1000. Os dados obtidos foram em discos de NaCl para os líquidos e em pastilhas de KBr, realizadas na altura, para os sólidos. A corrida percorreu os comprimentos de onda 600 a 4000 cm<sup>-1</sup> e foram efectuados 4 scans. Os resultados apresentados vêm em número de onda ( $\tilde{\nu}$  máx, cm<sup>-1</sup>)

### Pontos de fusão

Para a medição os pontos de fusão utilizou-se um aparelho Reichert Thermovar e as temperaturas foram medidas em graus centígrados (°C).

## **Balança analítica**

OHAUS analytical plus (erro de 0.05 mg) e Sartorius CP225D (erro de 0.005 mg)

## **Condições gerais de reacção**

Todas as reacções foram feitas com agitação magnética, sobre atmosfera inerte, e solventes secos. Igualmente, todas as reacções, excepto as reacções de sililação, foram seguidas por c.c.f. e a revelação destes foi feita por observação na lâmpada de UV. Para reacções envolvendo os derivados de glucose, utilizou-se o revelador ácido sulfúrico:metanol (1:1).

Nas extracções, lavagens e purificações os solventes utilizados foram comerciais, sem tratamento, a menos que indicado o contrário. Nas purificações utilizaram-se solventes de elevado grau de pureza.

Os banhos termostatzados utilizados foram de gelo (para temperaturas de 0°C), de acetona/azoto liquido (para temperaturas negativas) e de óleo (para refluxos e temperaturas superiores à temperatura ambiente)

## Síntese 1 – Síntese de 1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano

A uma solução de lítio diisopropilamina (LDA) (47 mmol, 26,5 mL), a -35°C, foi adicionada gota-a-gota uma solução de metil 3,3-dimetil acrilato (36 mmol, 4,75 mL), em tetraidrofurano (THF, 5 mL). Após duas horas a -35°C foi adicionada à mistura reaccional, gota-a-gota, uma solução de cloreto de trimetilsilano (TMSCl) (47 mmol, 9,5 mL). Deixou-se a mistura reaccional em banho a -35°C durante 15 minutos e, em seguida, deixou-se 45 minutos à temperatura ambiente.

Evaporou-se o solvente à secura e lavou-se a mistura reaccional com hexano seco, até deixar de haver precipitação de sólido. Filtrou-se o óleo transparente obtido em corrente de árgon e evaporou-se o hexano. O óleo resultante foi enviado para espectroscopia de RMN.

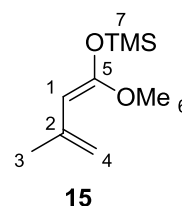
$\eta$  (**15**) = 84 % (5,6 g)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0,31 (s, 1H, 7); 2,01 (s, 3H, 3); 3,61 (s, 3H, 6); 4,33 (s, 1H, 1); 4,62 (dd, 1H, 4); 4,86 (dd, 1H, 4')

Anexo: Espectro 1

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0,30 7; 23,55 4; 54,82 6; 80,70 3; 107,55 2; 140,08 1; 157,45 5

Anexo: Espectro 2



## Síntese 2 – Síntese de 7-metil-juglona **13** e 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona

### Método geral:

A uma solução de p-benzoquinona **16** (12,08 mmol, 1,353 g), dissolvida em benzeno (10 mL), foi adicionado 1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano **15** (6,09 mmol, 1,14 g), numa solução de benzeno (2 mL). Ao fim de 5 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi aquecida durante a noite a 50°C.

Após a verificação do desaparecimento do material de partida **16**, evaporou-se o solvente e adicionou-se HCl 5% (29 mL) e THF (9 mL). Ao fim de 3 horas evaporou-se o solvente.

Seguiu-se a extracção com clorofórmio (3 x 30 mL), a secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentração do produto, sólido laranja, sobre vácuo.

Purificação: o composto **13** e **13'** foram purificados pelo método de coluna seca, em sílica gel de fase normal, com o eluente clorofórmio. As fracções foram separadas e evaporadas à secura. O estado final das amostras é um sólido laranja e foram enviadas para análise de espectroscopia de RMN.

### Outras condições utilizadas:

Diversas outras condições foram utilizadas para a execução desta reacção. Na tabela 3 encontram-se as alterações efectuadas: a temperatura que se deu a reacção de Diels-Alder, a concentração de ácido HCl utilizada, o tempo de reacção em meio ácido e a temperatura no meio ácido.

**Tabela 3.1 – Condições utilizadas durante a otimização da síntese 2**

T (°C) (Diels-Alder)	% de HCl	Tempo	T (°C) meio ácido
T.amb.	5	3 horas	T.amb.
T.amb.	10	3 horas	30-40 °C
T.amb.	10	15 min	30-40°C
20	5	3 horas	T.amb.
20	10	3 horas	30-40 °C

$\eta$  (**13**) = 61 % (696 mg)

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.43 (s, 3H, 11); 6.91 (s, 2H, 8 e 9); 7.08 (s, 1H, 3); 7.43 (s, 1H, 1); 11.86 (s, 1H, 12)

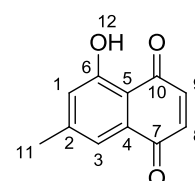
Anexo: Espectro 3

**<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 189.75 10; 184.63 7; 161.69 6; 148.52 2; 139.33 9; 138.79 8; 131.48 4; 124.17 1; 112.97 5; 22.25 11

Anexo: Espectro 4

**Ponto de fusão (°C):** 125-127

**IV (v máx, KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3054 (OH), 1670 (C=O), 1638 (C=O); 1590 (C=C); 1523 (C=C), 1480 (C=C)



**13**

$\eta$  (**13'**) = 52 % (469 mg)

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.48 (s, 3H, 11); 3.99 (s, 3H, 12); 6.83 (s, 2H, 8 e 9); 7.10 (s, 1H, 3); 7.55 (s, 1H, 1)

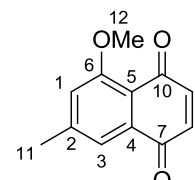
Anexo: Espectro 5

**<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 185.42 10; 184.00 7; 150.72 6; 146.42 2; 140.92 9; 135.97 8; 133.69 4; 119.90 3; 118.29 1; 117.39 5; 56.34 12; 22.26 11

Anexo: Espectro 6

**Ponto de fusão (°C):** 132-142

**IV (v máx, KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1666 (C=O), 1651 (C=O), 1599 (C=C), 1455 (C=C), 1378 (C=C)



**13'**

### *Tentativa de desprotecção do 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona*

Fez-se uma solução de 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona (**13'**) (0.52 mmol, 105 mg) em HBr 47% (19,7 mL) e fez-se outra solução de (**13'**) (0,51 mmol, 102 mg) em HCl 33% (6,5 mL). Colocaram-se ambas a refluxo. Observou-se o desaparecimento do material de partida mas a ausência de qualquer produto fluorescente, concluindo-se assim a degradação do composto e o falhanço da experiência.

### Síntese 3.1 – Síntese do metil β-metoxi-etanonato

A uma solução de metil acetoacetato 22 (139 mmol, 15 mL) foi adicionado trimetil-ortoformato (137 mmol, 15 mL), a 0°C, onde ficou durante 10 minutos. Após este tempo foi adicionada à mistura reaccional, gota-a-gota, ácido sulfúrico concentrado (0,25 mL) e deixou-se 10 minutos a 0°C. A mistura reaccional foi deixada a reagir 24 horas à temperatura ambiente.

A formação do composto foi verificada por espectroscopia de IV.

Filtrou-se a mistura reaccional através de carbonato de sódio e em seguida procedeu-se à purificação.

Purificação: destilou-se o produto pretendido sobre vácuo à temperatura entre 72°C-75°C, confirmado por análise de espectroscopia de RMN. Obteve-se um óleo incolor.

$\eta$  (21) = 97 % (17 480 mg)

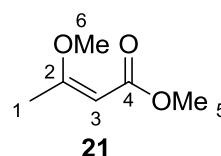
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (s, 3H, 1); 3.52 (s, 3H, 6); 3.56 (s, 3H, 5); 4.92 (s, 1H, 3);

Anexo: Espectro 7

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 18.69 1; 50.54 6; 55.25 5; 90.36 3; 168.15 4; 173.11 2

Anexo: Espectro 8

IV ( $\nu$  máx, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2995 (OMe); 2833 (OMe); 1743 (C=O); 1627 (C=C)



### Síntese 3.2 – Síntese do (1,3-dimetoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)trimetilsilano

A uma solução de LDA (36,2 mmol, 20,11 mL), a -78°C, em THF (30,6 mL) foi adicionada gota-a-gota uma solução de metil β-metoxi-etanonato 21 (18,1 mmol, 2,35 g). Foi deixada a reagir durante 30 minutos a -78°C, após os quais foi adicionado gota-a-gota de uma solução de TMSCl (30,77 mmol, 3,99 mL). Após 15 minutos a -78°C, retirou-se o banho termostatzado e deixou-se a reacção à temperatura ambiente durante 1 hora.

Adicionou-se, sobre árgon, pentano seco (3 x 20 mL). Filtrou-se o precipitado e evaporou-se o solvente. Recolheu-se um óleo amarelo-pálido que foi enviado para espectroscopia de RMN. O óleo amarelo-pálido foi armazenado em atmosfera de árgon e no frio.

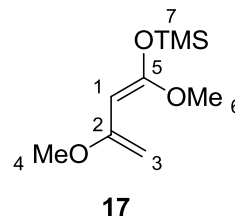
$\eta$  (17) = 92 % (3,35 g)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.27 (s, 9H, 7); 3.56 (s, 6H, 6 e 4); 3.99 (s, 1H, 3); 4.05 (s, 1H, 3'); 4.35 (s, 1H, 1);

Anexo: Espectro 9

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.37 7; 53.06 6; 55.01 4; 75.70 1; 78.71 3; 90.48 2; 158.77 5

Anexo: Espectro 10



## Síntese 4 – Síntese do fisiona 14/ 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona

### Método 1:

A uma solução de 7-metil-juglona 13 (2,31 mmol, 435 mg)/5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona (**13'**) (1,24 mmol, 250 mg) em benzeno (14,2 mL)/(10 mL) adicionou-se o composto 17 (5,59 mmol, 1 144 mg)/(2,60 mmol, 532 mg), em benzeno (7,5 mL)/(3,5 mL). Deixou-se a reagir durante 3 horas à temperatura ambiente. Após este tempo, aqueceu-se a mistura reaccional a 70°C e deixou-se em aquecimento durante 24 horas.

Após as 24 horas, determinou-se o fim da reacção por ausência do material de partida. Depois da evaporação do solvente, a mistura reaccional foi dissolvida em THF (21,3 mL) e foi adicionado à reacção HCl (5%) (15,16 mL). Deixou-se a reagir durante 24 horas.

Ao fim das 24 horas, concluiu-se a reacção e efectuou-se a extracção com clorofórmio (3 x 50 mL), secando a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto bruto por evaporação do solvente.

Purificação: tentou-se purificar a mistura reaccional obtida da reacção com 7-metil-juglona 13 por coluna de sílica gel, com eluente de clorofórmio, sem ter obtido compostos puros ou evidência da sua formação. Com o mesmo método de purificação, conseguiu-se isolar o composto 23 da mistura reaccional resultante da reacção com 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona (**13'**) mas não se conseguiu purificar, pelo que se passou ao método 2.

### Método 2:

Colocou-se uma solução, de 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona (**13'**) (0,96 mmol, 192 mg) em DCM seco (11,3 mL) a 0°C. Após 10 minutos, adicionou-se gota-a-gota o composto 17 (2,96 mmol, 605 mg). Deixou-se a reagir, a 0°C, durante 10 minutos e 22 horas à temperatura ambiente.

Dissolveu-se o resíduo obtido por evaporação do solvente em THF (18,9 mL) e adicionou-se à reacção HCl (2N). Colocou-se a mistura a refluxo durante 20 horas.

Amistura reaccional foi deitada sobre gelo e filtrou-se o precipitado com acetato de etilo (AcOEt) frio. Efectuou-se após a filtração uma extracção com clorofórmio (3 x 25 mL) e AcOEt frio (1 x 20 ml) e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto bruto por evaporação do solvente.

Purificação: Purificou-se o composto 23 por coluna de sílica gel de fase normal, utilizando como eluente clorofórmio e acetato de etilo: hexano (1:1). Recolheram-se as fracções do composto 23 e recuperou-se o material de partida (**13'**). Após a evaporação do solvente, obteve-se um sólido verde, que foi enviado para espectroscopia de RMN.

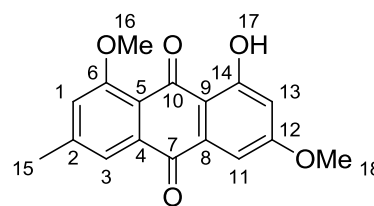
$\eta$  (**23**) = 14 % (41,4 mg)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.45 (s, 3H, 15); 3.89 (s, 3H, 18); 3.99 (s, 3H, 16); 6.59 (s, 1H, 13); 7.06 (s, 1H, 11); 7.27 (s, 1H, 3); 7.69 (s, 1H, 1); 12.73 (s, 1H, 17)

Anexo: Espectro 11

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.45 15; 56.03 18; 56.54 16; 106.52 11; 107.40 13; 110.41 9; 118.54 5; 119.18 3, 120.20 1; 135.50 4; 136.82 8; 146.76 2; 160.83 6; 164.95 14; 166.59 12; 181.25 7; 186.89 10

Anexo: Espectro 12



**23**

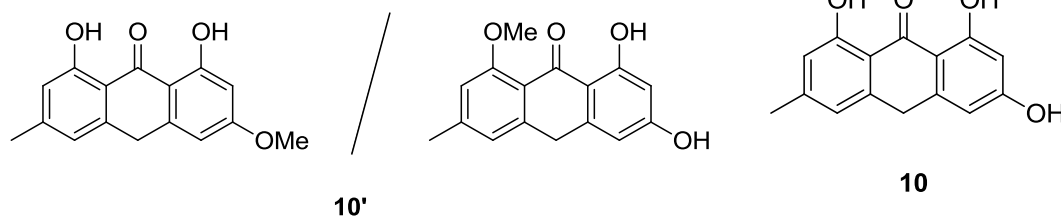
## Síntese 5 – Síntese do emodina antrona

A uma solução do composto 23 (2,86 mmol, 81,2 mg), em suspensão com ácido acético ( $\text{AcOH}$ ) glacial (6,0 mL), adicionou-se uma solução quente de cloreto de estanho (II) (2,86 mmol, 640 mg) em  $\text{HCl}$  concentrado (4,4 mL). Em seguida, aqueceu-se a mistura reaccional a  $120^\circ\text{C}$ , em atmosfera inerte, durante 24 horas.

Após as 24 horas, deitou-se a mistura reaccional em água gelada e filtrou-se o precipitado verde resultante. Secou-se o sólido verde-claro e enviou-se para análise de RMN (em DMSO). Não foi purificado e a análise de RMN revelou uma mistura de compostos.

$\eta$  (**10**) = 15% (6,21 mg)

$\eta$  (**10'**) = 43% (17,8 mg)



## Síntese 6 – Síntese do 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose<sup>25</sup>

### Método 1:

A uma solução de 5-penta-acetato- $\beta$ -D-glucose (7,85 mmol, 2,50 g), protegida da luz, dissolvida em DCM (50 mL), em banho de gelo, foi adicionado  $\text{HBr}$  (33% em  $\text{AcOH}$ ) (5 mL). A mistura reaccional foi deixada em banho de gelo durante 1 hora e, em seguida, 1 hora à temperatura ambiente, após a qual se efectuou um c.c.f para determinar o estado da reacção.

Foi deixada a reagir durante a noite. Um novo c.c.f. foi efectuado, mostrando a não-formação do produto pretendido.

### Alterações ao método 1:

A uma solução de 5-pentaacetato- $\beta$ -D-glucose (1,31 mmol, 0,419 g), protegida da luz, à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de HBr (30% em AcOH) e acompanhou-se a progressão da reacção por c.c.f. Ao fim de 1h30, evaporou-se o solvente e efectuou-se a tentativa de purificação.

#### Purificação:

a) Procedeu-se a uma destilação azeotrópica com tolueno (4 x 5 mL). A fracção recolhida foi enviada para espectroscopia de RMN, sem obter resultados conclusivos da formação do composto.

b) Tentou-se purificar o composto por simples evaporação do solvente ácido, mas o composto alterou a sua cor durante a evaporação, demonstrando depois, no espectro de RMN correspondente, uma degradação do material de partida ou do possível produto. Alterou-se então para o método 2.

#### Método 2:

Num ambiente protegido da luz, fez-se uma solução de 5-pentaacetato- $\beta$ -D-glucose (1,31 mmol, 0,419 g), à temperatura ambiente, com AcOH glacial (5 mL), HBr 47% (0,24 mL) e metanol (0,05 mL). Acompanhou-se a reacção por c.c.f.

Purificação: Evaporou-se os solventes e recolheu-se um óleo amarelo claro que se enviou para espectroscopia de RMN, confirmando-se a presença de composto.

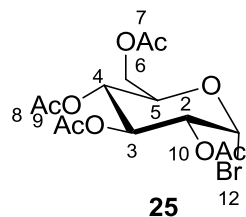
$\eta$  (**25**) = - (forma de óleo. Grau de pureza >90%)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.60 (d, 1H,  $J=4$ , 1); 5.56 (t, 1H,  $J=20$ , 3); 5.16 (t, 1H,  $J=16$ , 2); 4.84 (dd, 1H,  $J=12$ , 4); 4.31 (m, 2H, 4/6); 4.12 (m, 1H, 6'); 2.10-2.04 (s, 12 H, 7/8/9/10)

Anexo: Espectro 14

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.51-169.61 ( $\text{C=O}$ , 7/8/9/10); 86.69 1; 72.26 3; 70.75 2; 70.28 5; 67.31 4; 61.19 6; 20.85 ( $\text{CH}_3$ , 7/8/9/10)

Anexo: Espectro 15



## Tentativas de Síntese – Derivados glicosilados 18 e 19

### Condições gerais

Para além das condições gerais já apresentadas para todas as reacções no início desta secção, as reacções seguintes descritas foram todas efectuadas ao abrigo da luz para evitar degradação dos materiais de partida e/ou produtos.

#### Método A:

A uma solução de composto 13 (1 eq), em THF, foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral) (2.2 eq), e deixou-se reagir durante 10 minutos. Em seguida, adicionou-se gota-a-gota 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose (**25**) (2 eq.) com auxílio de THF. Tempo de reacção total: 48 horas.

Evaporou-se o solvente e efectuou-se a extracção com DCM (3 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-se o resíduo obtido por evaporação do solvente.



Purificação: por coluna cromatografica de sílica gel de fase normal, com eluente AcOEt:Hex (1:4) seguido de AcOEt:Hex (1:1). Recolheram-se as fracções e enviaram-se as amostras para espectroscopia de RMN, após concentrá-las por evaporação do solvente.

Não houve conclusões sobre formação de produto desejado.

#### Método B:

Fez-se uma solução de composto 13 (4 eq), em DCM, com 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose25 (1 eq.), a -78°C, com “molecular sieves”. Foi adicionado, gota-a-gota, trifluoreto de boro (BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O) (2 eq.), e colocou-se a mistura a refluxo a 40°C. Tempo de reacção total: 48 horas.

Evaporou-se o solvente e efectuou-se a extracção com DCM (3 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-se o resíduo obtido por evaporação do solvente.

Purificação: por coluna cromatografica de sílica gel de fase normal, com eluente AcOEt:Hex (1:4) seguido de AcOEt:Hex (1:1). Recolheram-se as fracções e enviaram-se as amostras para espectroscopia de RMN.

Não houve conclusões sobre formação de produto desejado.

#### Método C:

A uma solução de composto 13 (2 eq), em DCM, foi adicionado brometo de tetrabutílamónio (Bu<sub>4</sub>NBr) (1 eq). Em seguida, adicionou-se gota-a-gota a solução de NaOH (1 M) (1 eq) e colocou-se a reacção em agitação vigorosa, durante 45 minutos. Após os quais, adicionou-se 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose25 (1 eq.) com auxílio de DCM. Tempo de reacção total: 22 horas.

Adicionou-se AcOEt (20 mL) à reacção e efectuou-se a extracção com NaOH (1 M), água (3 x) e brine. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro.

Purificação: por coluna cromatografica de sílica gel de fase normal, com eluente AcOEt:Hex (1:5). Recolheram-se as fracções e enviaram-se as amostras para espectroscopia de RMN, após concentrá-las por evaporação do solvente.

Não houve conclusões sobre formação de produto desejado.

#### Método D:

O método D é em tudo igual ao método C excepto a espera quando a adição de base foi de 2 minutos e a reacção foi posteriormente aquecida a 35°C durante 24 horas.

#### Método E:

A uma solução de composto 13 (1 eq), em DCM, adicionou-se 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose25 (0,33 eq.) e deixou-se a reagir durante 20 horas. Adicionou-se então carbonato de cézio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (10% em massa) e ao fim de aquecimento durante 1 hora, adicionou-se mais carbonato de cézio (10% em massa). Deixou-se a refluxo. Tempo total de reacção: 38 horas

Efectuou-se a extracção com água, DMC e brine. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, e concentrou-se o resíduo.

Purificação: por placa preparativa de sílica gel de fase normal, com eluente AcOEt:Hex (1:2). Recolheram-se as fracções, extraíram-se com AcOEt e enviaram-se as amostras para espectroscopia de RMN, após concentrá-las por evaporação do solvente.

Não houve conclusões sobre formação de produto desejado.

#### Método F:

O método F é em tudo igual ao método E excepto o material de partida. Para esta reacção utilizou-se o 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona 23, a quantidade de base utilizada total foi de 309 mg (adicionadas progressivamente, por análise do c.c.f. e presença dos materiais de partida) e o tempo total de reacção foi de 96 horas.

## Bibliografia

1. Rieger, P. G.; Meier, H. M.; Gerle, M.; Vogt, U.; Groth, T.; Knackmuss, H. J., *J. Biotechnol.* **2002**, *94* (1), 101-123.
2. Falk, H., *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1999**, *38* (21), 3117-3136.
3. Waser, M.; Popova, Y.; Etzlstorfer, C.; Huber, W. F.; Falk, H., *Mon. Chem.* **2005**, *136* (7), 1221-1231.
4. Wang, R. B.; Kuo, C. L.; Lien, L. L.; Lien, E. J., *J. Clin. Pharm. Ther.* **2003**, *28* (3), 203-228.
5. NCBI, N. C. f. B. I., Hypericin - Compound Summary (CID 5281051). 2012.
6. Motoyoshiya, J.; Masue, Y.; Nishi, Y.; Aoyama, H., *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2* (1), 67-70.
7. Karioti, A.; Bilia, A. R., *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11* (2), 562-594.
8. Altmann, R.; Falk, H.; Gruber, H. J., *Mon. Chem.* **1998**, *129* (3), 235-244.
9. Aigner, S.; Falk, H., *Mon. Chem.* **2008**, *139* (12), 1513-1518.
10. Banfi, S.; Caruso, E.; Gariboldi, M.; Alemani, S.; Nasini, G.; Bombardelli, E., *Synth. Commun.* **2008**, *38* (7), 1096-1109.
11. Falk, H.; Sarhan, A.; Tran, H. T. N.; Altmann, R., *Mon. Chem.* **1998**, *129* (3), 309-318.
12. Amer, A. M.; Falk, H.; Tran, H. T. N., **1998**, *129* (12), 1237-1244.
13. Kubin, A.; Wierrani, F.; Burner, U.; Alth, G.; Grunberger, W., *Current Pharmaceutical Design* **2005**, *11* (2), 233-253.
14. NCBI, N. C. f. B. I., Emodin - Compound Summary (CID 3220). 2012.
15. Izhaki, I., *New Phytol.* **2002**, *155* (2), 205-217.
16. Liang, J. L.; Cha, H. C.; Lee, S. H.; Son, J. K.; Chang, H. W.; Eom, J. E.; Kwon, Y.; Jahng, Y., *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35* (3), 447-454.
17. Eder, R.; Widmer, C., *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 966-981.
18. Jacobson, R. A.; Adams, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *45*, 1312-1316.
19. Falk, H.; Schoppel, G., *Mon. Chem.* **1991**, *122* (8-9), 739-744.
20. Sikharulidze, M. I.; Vachnadze, V. Y., *Chem. Nat. Compd.* **2012**, *48* (2), 305-305.
21. Kumagai, Y.; Shinkai, Y.; Miura, T.; Cho, A. K., The Chemical Biology of Naphthoquinones and Its Environmental Implications. In *Annual Review of Pharmacology and Toxicology, Vol 52*, Insel, P. A.; Amara, S. G.; Blaschke, T. F., Eds. Annual Reviews: Palo Alto, 2012; Vol. 52, pp 221-247.
22. Babula, P.; Adam, V.; Havel, L.; Kizek, R., *Curr. Pharm. Anal.* **2009**, *5* (1), 47-68.
23. Ziaratnia, S. M.; Kunert, K. J.; Lall, N., *S. Afr. J. Bot.* **2009**, *75* (1), 97-103.
24. Sharma, S.; Sharma, B. K.; Prabhakar, Y. S., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (7), 2847-2853.
25. Van der Kooy, F. The medicinal and chemical aspects of naphthoquinones isolated from *Euclea natalensis* A. DC. on *Mycobacterium tuberculosis*. University of Pretoria, Pretoria, 2007.
26. van der Kooy, F.; Meyer, J. J. M., *South Afr. J. Chem.-Suid-Afr. Tydskr. Chem.* **2006**, *59*, 60-61.
27. Mahapatra, A.; Mativandela, S. P. N.; Binneman, B.; Fourie, P. B.; Hamilton, C. J.; Meyer, J. J. M.; van der Kooy, F.; Houghton, P.; Lall, N., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (24), 7638-7646.
28. Musgrave, O. C.; Skoyles, D., *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2001**, (11), 1318-1320.
29. Budzianowski, J., *Phytochemistry* **1996**, *42* (4), 1145-1147.
30. Payghan, S. A., Potential of solubility in drug discovery and development. In *pharmainfo.net/reviews*, Pharmainfo.net, Ed. 2008; Vol. 2012.
31. Demchenko, A. V., *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*. John Wiley & Sons: 2008.
32. van Innis, L.; Plancher, J. M.; Marko, I. E., *Organic Letters* **2006**, *8* (26), 6111-6114.
33. Pirrung, M. C., *The Synthetic Organic Chemist's Companion*. John Wiley & Sons: 2007.
34. Fleming, I., *Pericyclic Reactions*. Oxford University Press, USA: 1998.
35. Smismann, E. E.; Voldeng, A. N., *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (11), 3161-&.
36. Martinelli, M. J., *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (17), 5065-5073.
37. Tietze, L. F.; Gericke, K. M.; Guntner, C., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (21), 4910-4915.
38. Mitchell, S. A.; Pratt, M. R.; Hruby, V. J.; Polt, R., *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (7), 2327-2342.

39. Kumar, R.; Tiwari, P.; Maulik, P. R.; Misra, A. K., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (1), 74-79.
40. Hunsen, M.; Long, D. A.; D'Ardenne, C. R.; Smith, A. L., *Carbohydr. Res.* **2005**, 340 (17), 2670-2674.
41. Norris, P. Monosaccharide NMR examples.  
<http://www.as.ysu.edu/~pnorris/NMR/Carbohydrates/NMR.html>.
42. Kroger, L.; Thiem, J., *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, 22 (1), 9-23.
43. Aigner, S.; Falk, H., *Mon. Chem.* **2008**, 139 (8), 991-993.

# Anexos

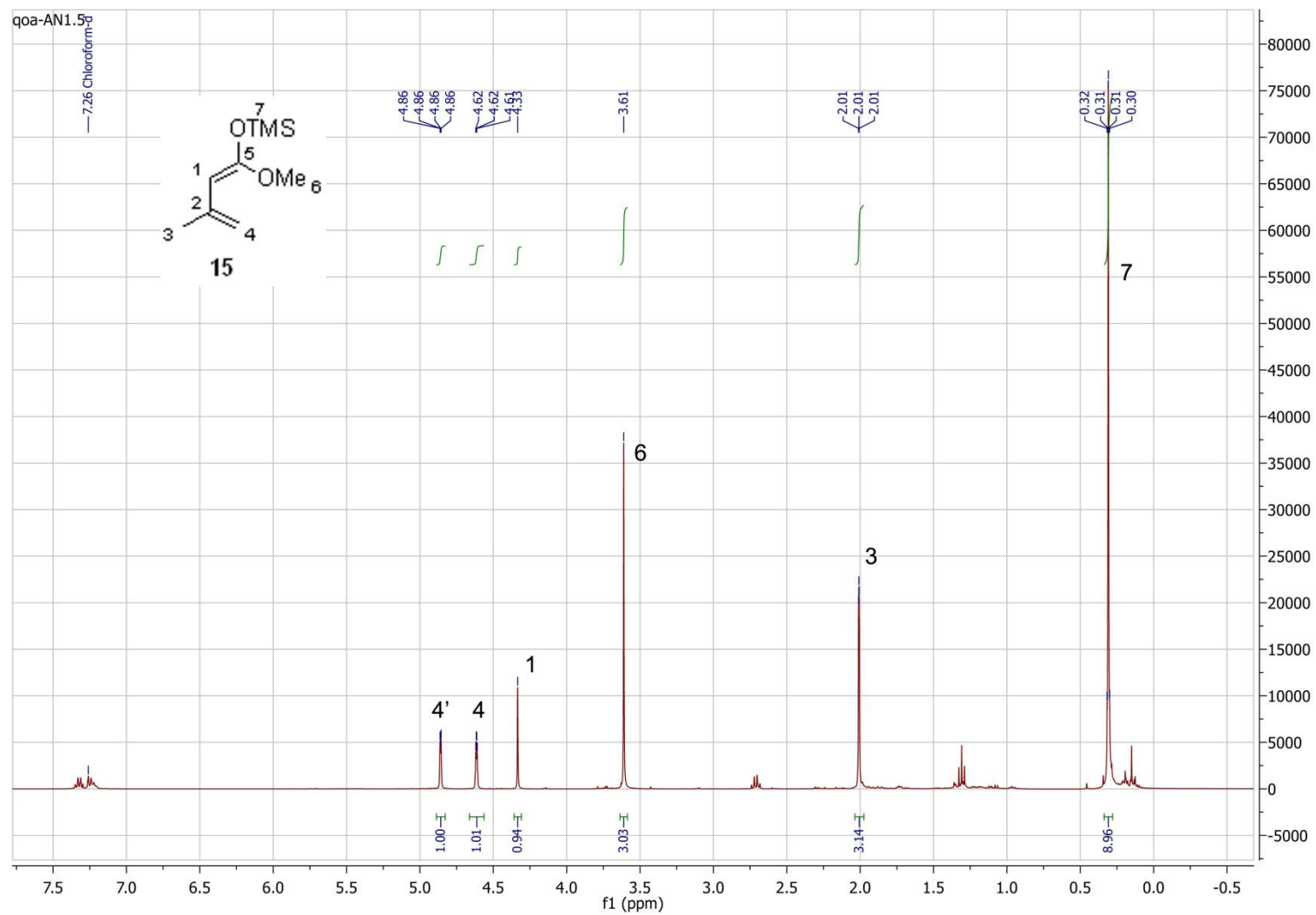
---

I

## Índice de espectros

Espectro 1 - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN 1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano (15)	III
Espectro 2 - Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN 1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano (15)	IV
Espectro 3 - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN 5-hidroxi-7-metil-naftaleno-1,4-diona (13)	V
Espectro 4 - Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN 5-hidroxi-7-metil-naftaleno-1,4-diona (13)	VI
Espectro 5 - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona (13')	VII
Espectro 6 - Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona (13')	VIII
Espectro 7 - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN metil $\beta$ -metoxi-etanonato (21)	IX
Espectro 8 - Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN metil $\beta$ -metoxi-etanonato (21)	X
Espectro 9 - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN (1,3-dimetoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)trimetilsilano (17)	XI
Espectro 10 - Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (1,3-dimetoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)trimetilsilano (17)	XII
Espectro 11 - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona (23)	XIII
Espectro 12 - Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona (23)	XIV
Espectro 13 - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN da reacção de formação do emodina antrona (10)	XV
Espectro 14 - Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose(25)	XVI
Espectro 15 - Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN do 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose(25)	XVII
Espectro 16 - Espectro de IV do 5-hidroxi-7-metil-naftaleno-1,4-diona (13)	XVIII
Espectro 17 - Espectro de IV do metil $\beta$ -metoxi-etanonato (21)	XIX

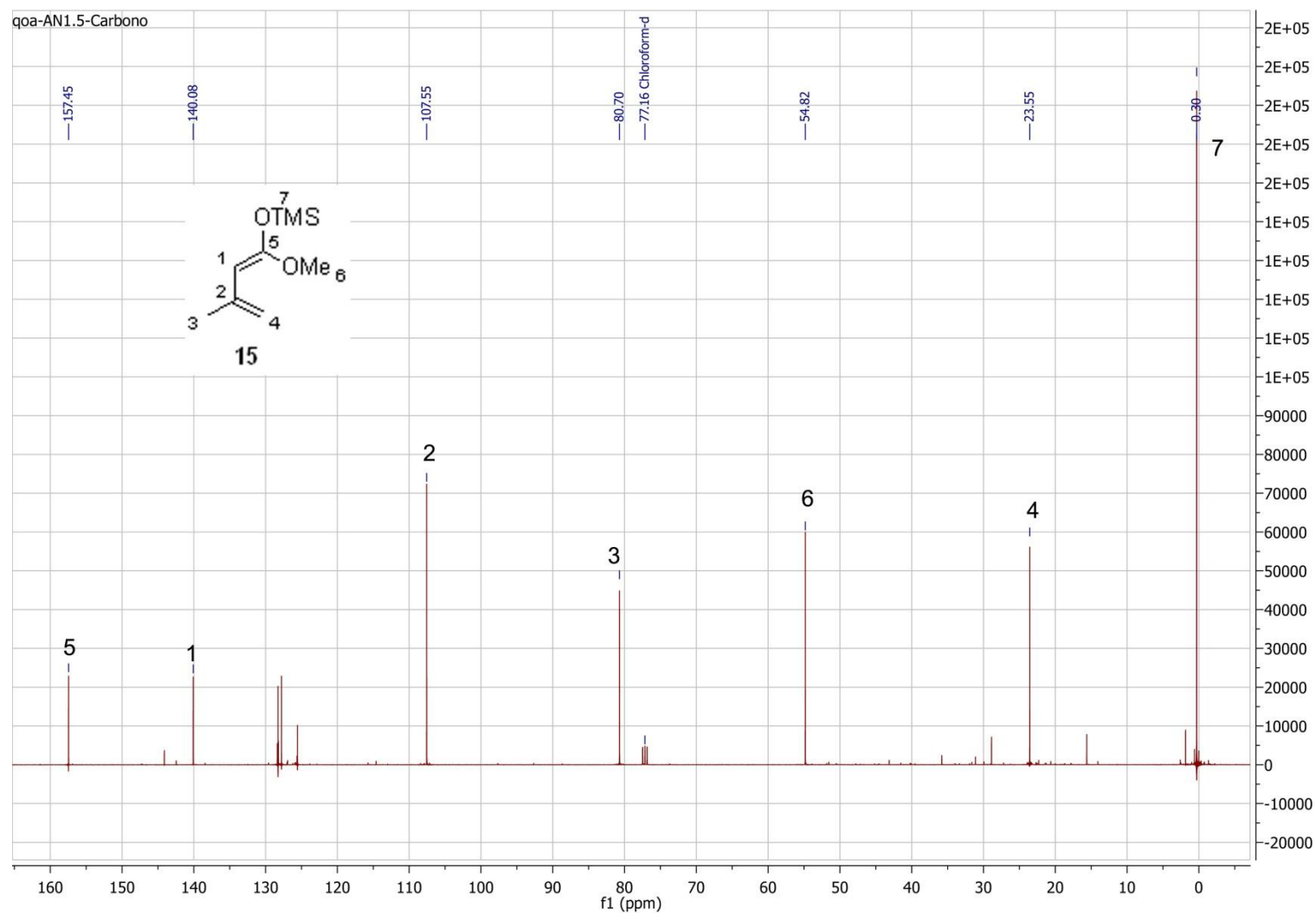
III



Espectro 1 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN 1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano (15)

III

IV

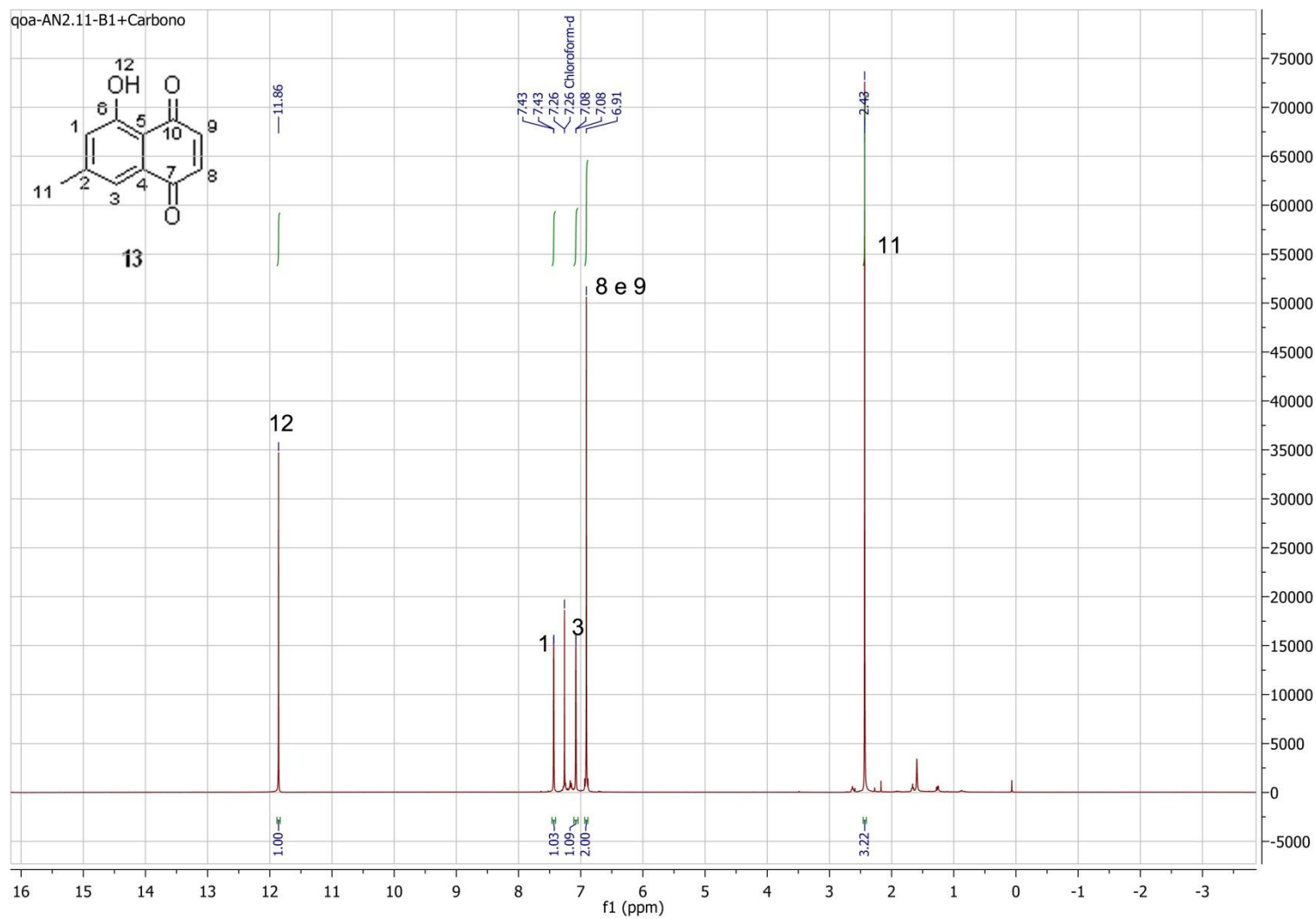


Espectro 2 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN 1-metoxi-3-metilbuta-1,3-dien-1-oxi-trimetilsilano (15)

IV

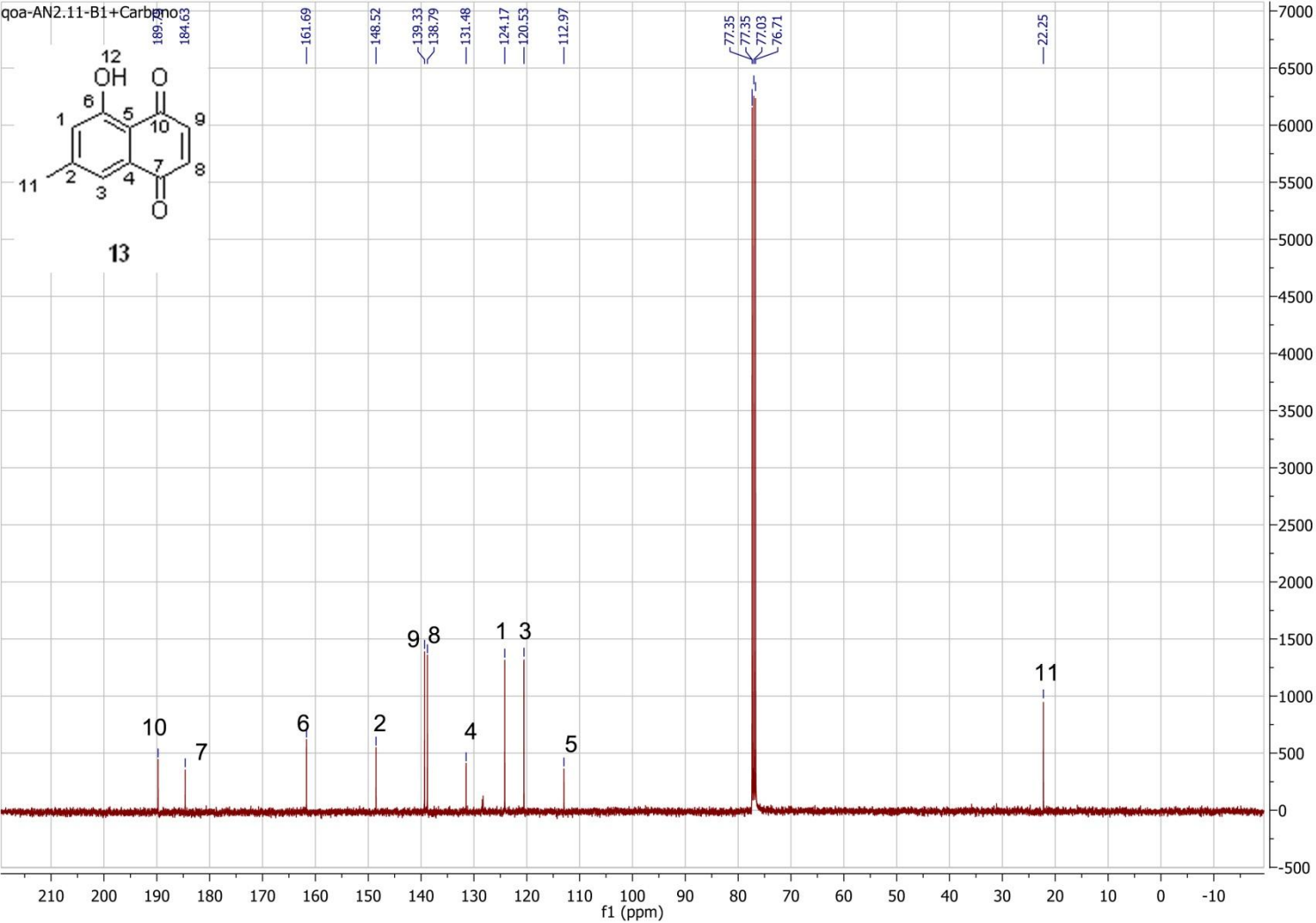


V

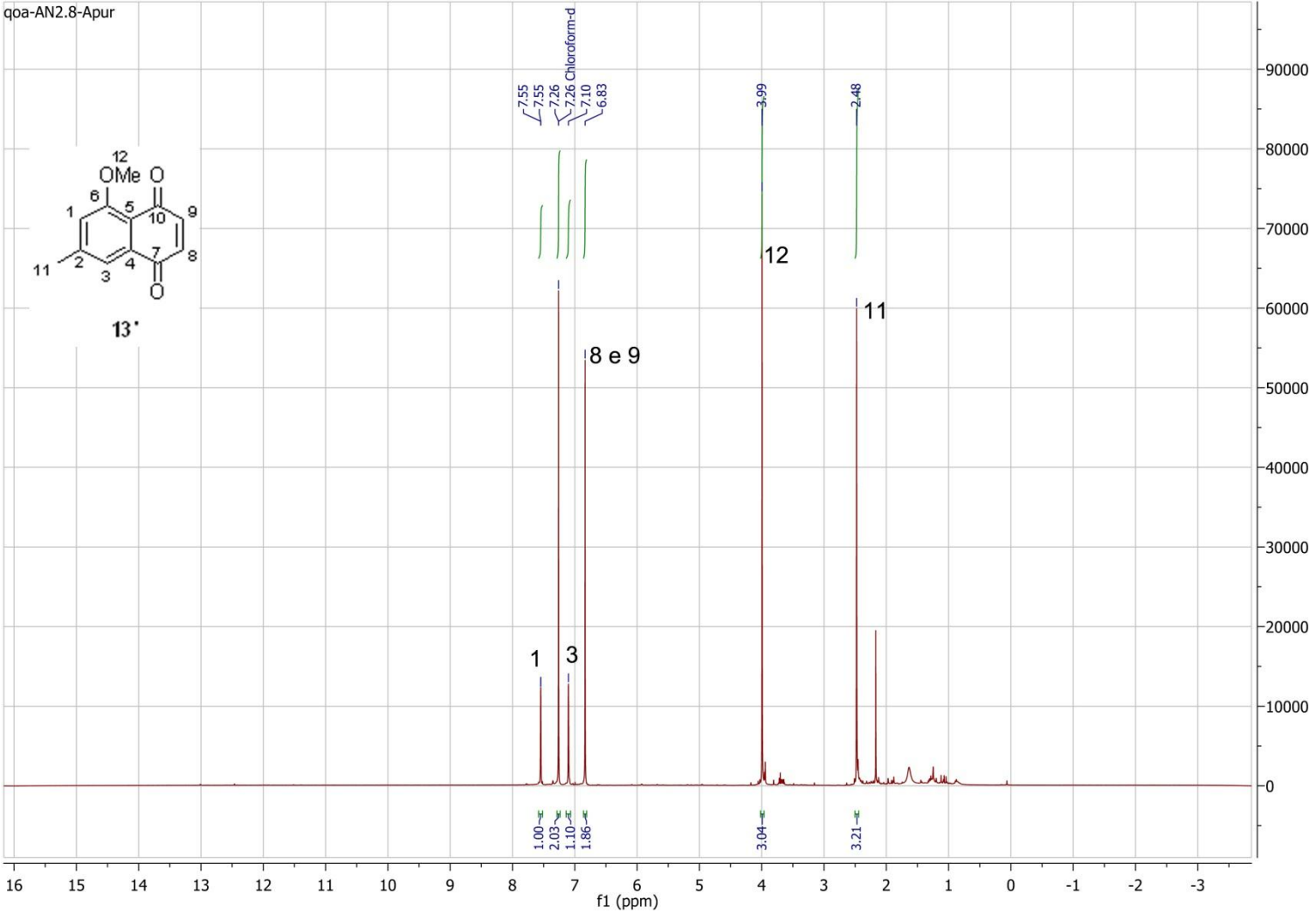


Espectro 3 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN 5-hidroxi-7-metil-naftaleno-1,4-diona (13)

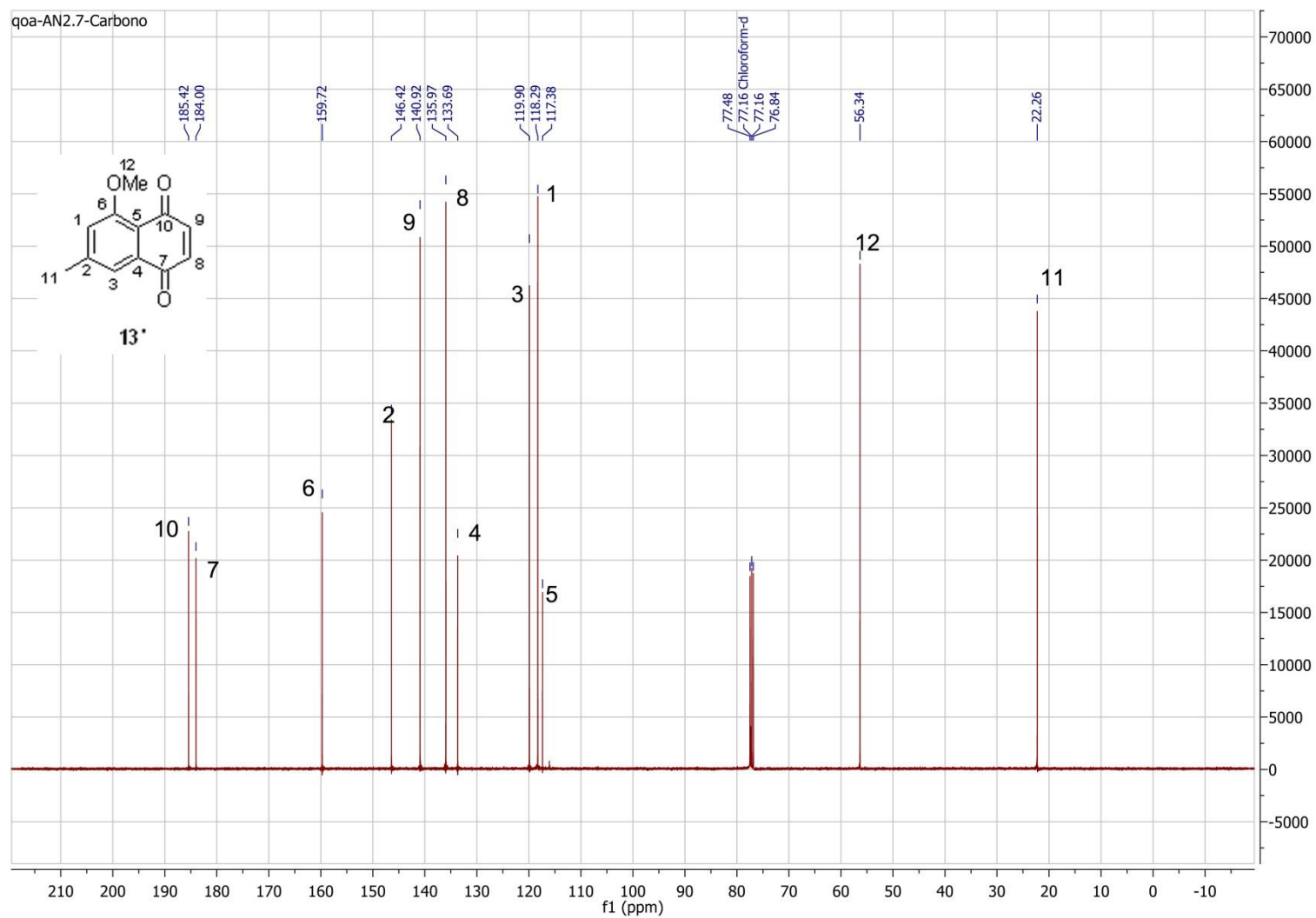
V



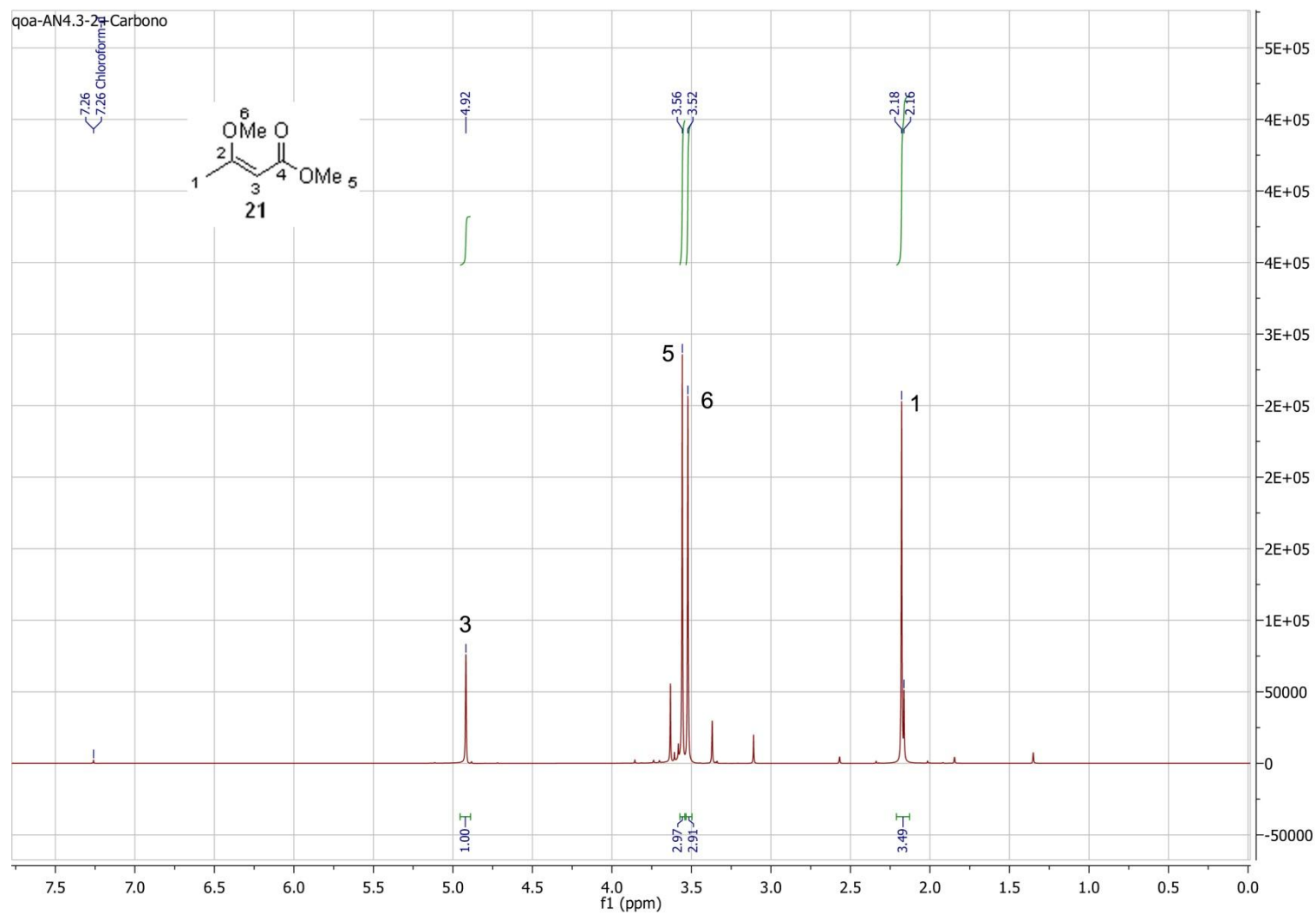
Espectro 4 - Espectro de <sup>13</sup>C-RMN 5-hidroxi-7-metil-naftaleno-1,4-diona (13)



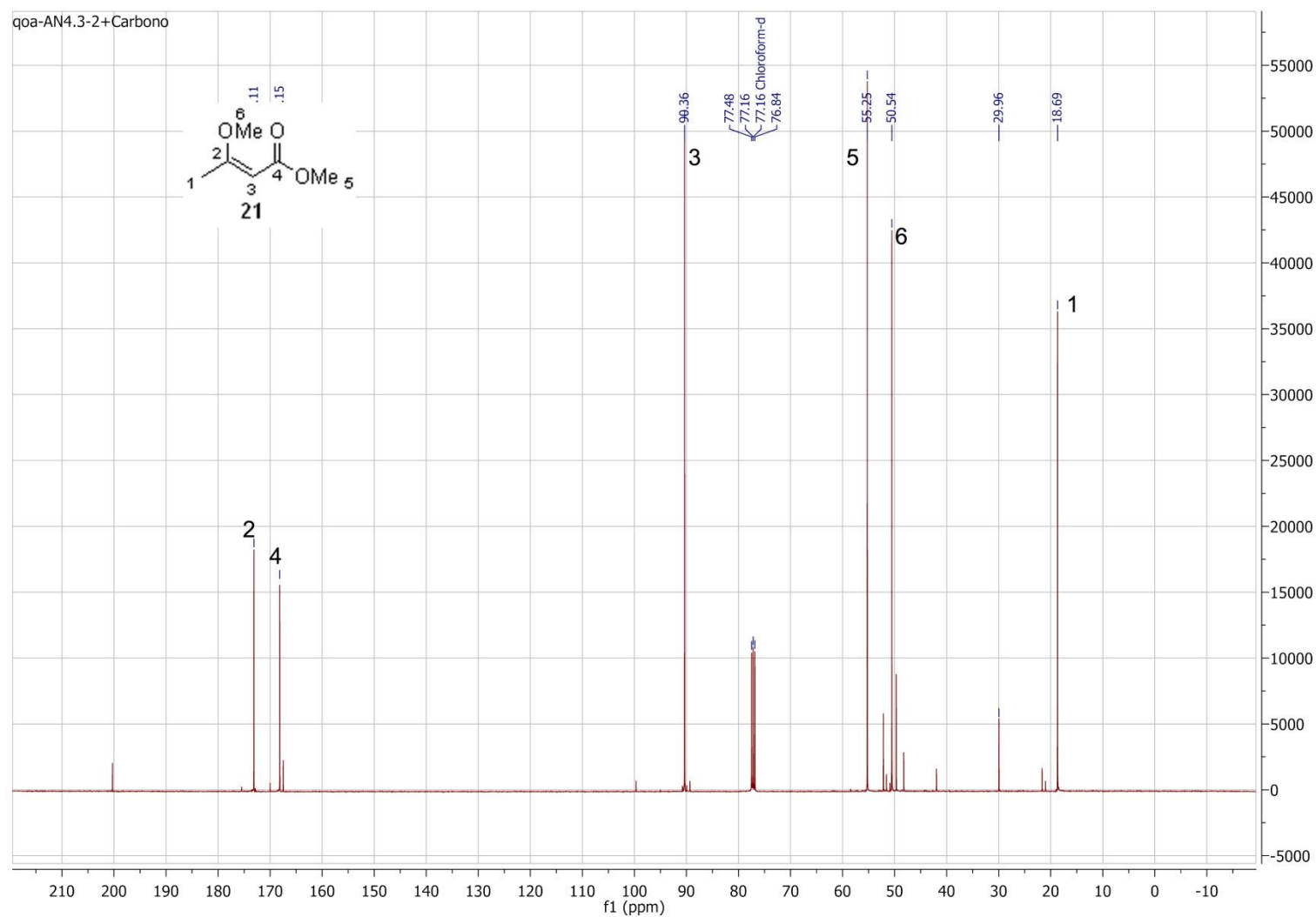
Espectro 5 - Espectro de <sup>1</sup>H-RMN 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona (13')



Espectro 6 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN 5-metoxi-7-metilnaftaleno-1,4-diona (13')

Espectro 7- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN metil  $\beta$ -metoxi-etanonato (21)

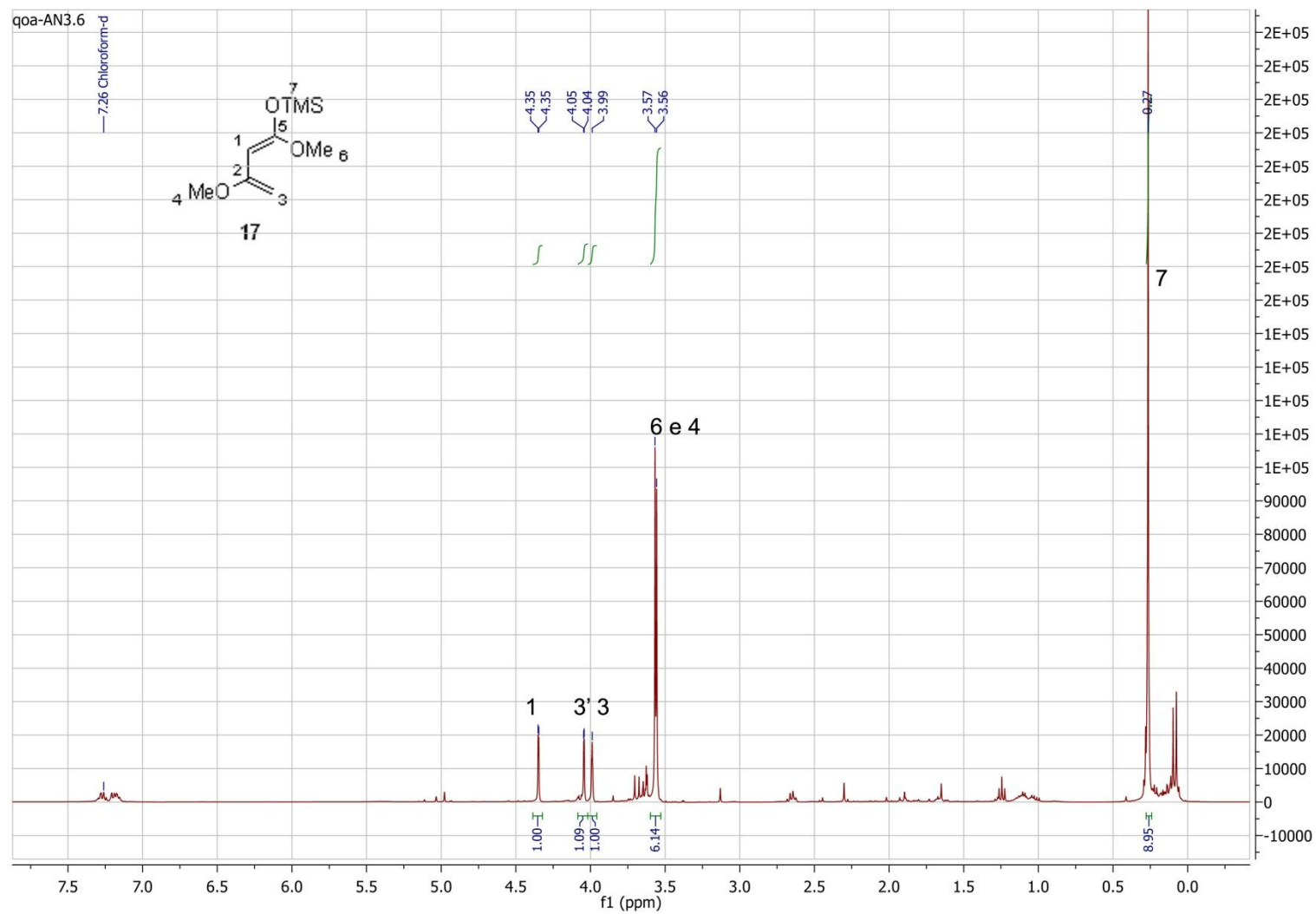
X



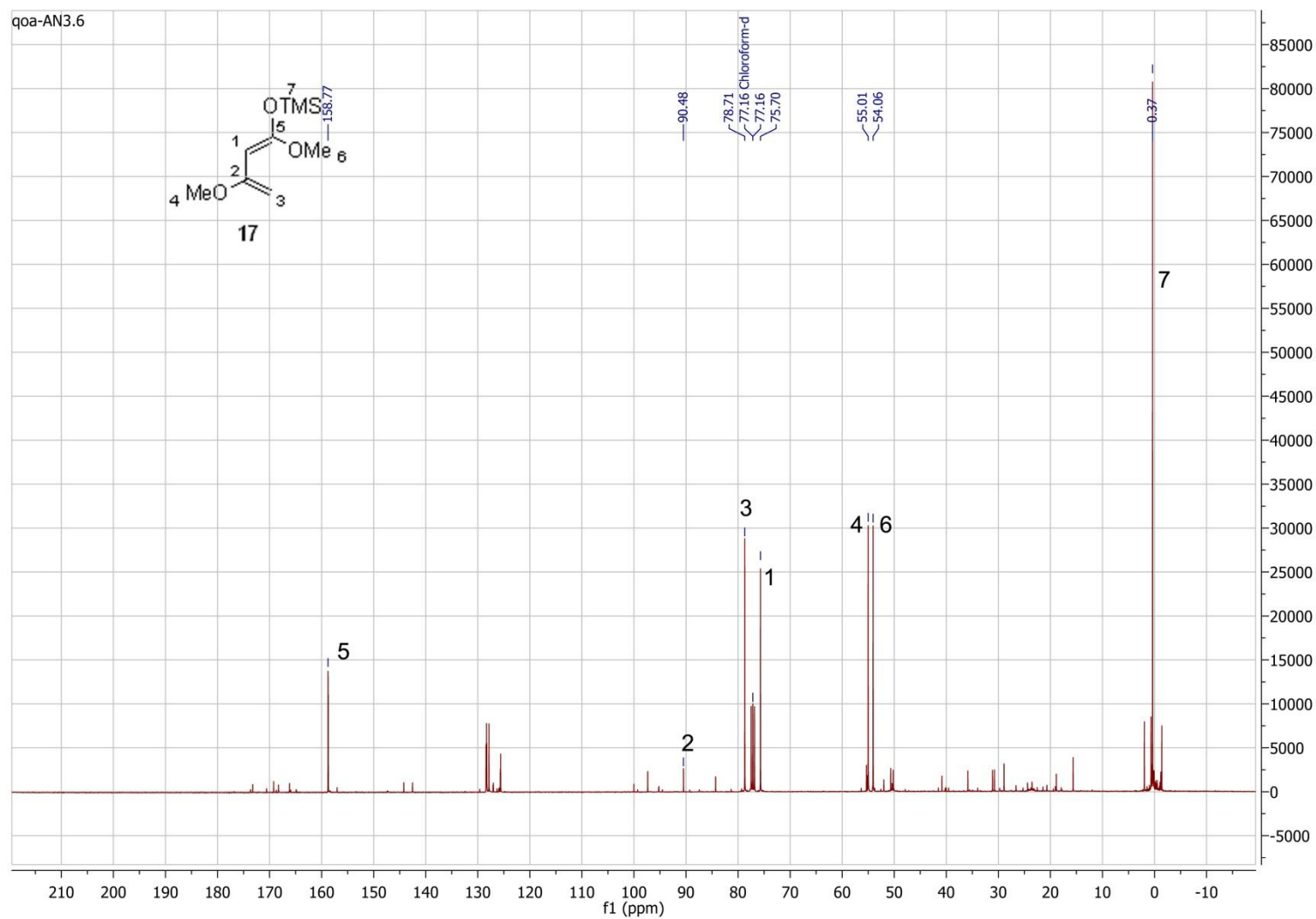
Espectro 8 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN metil  $\beta$ -metoxi-etanonato (21)

X

XI

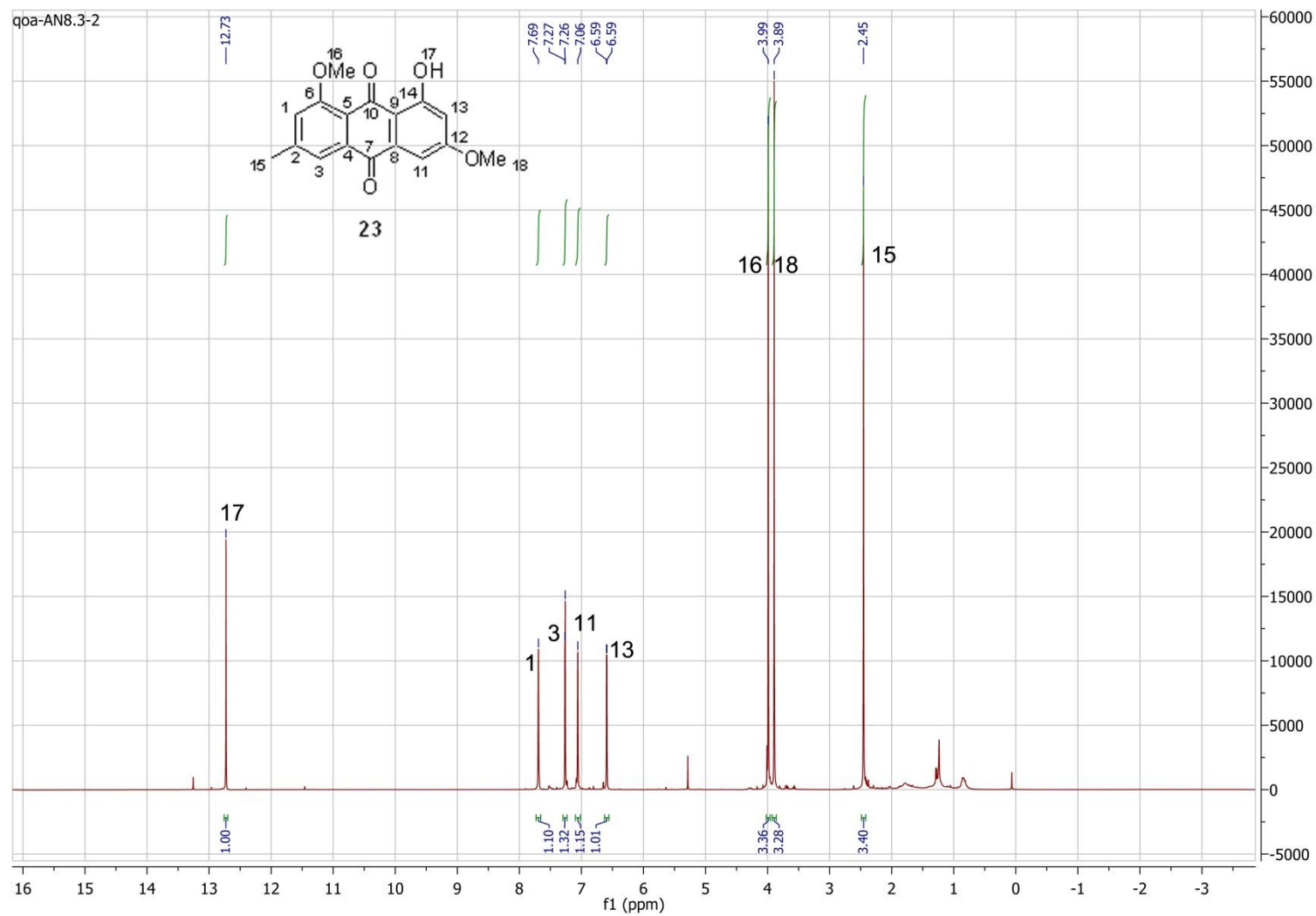


Espectro 9 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (1,3-dimetoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)trimetilsilano (17)



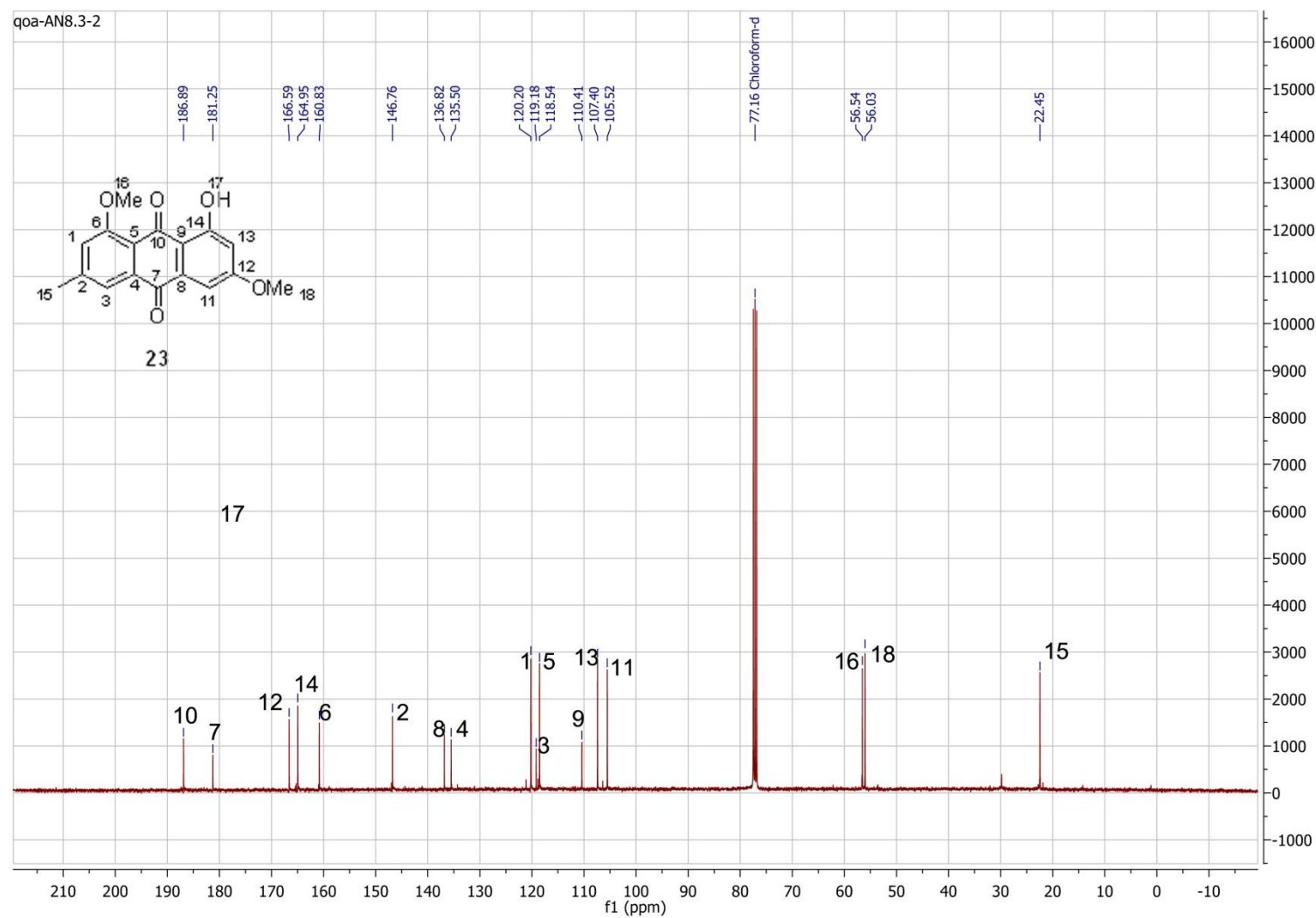
Espectro 10 - Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (1,3-dimetoxibuta-1,3-dien-1-il)oxi)trimetilsilano (17)





Espectro 11 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona (23)

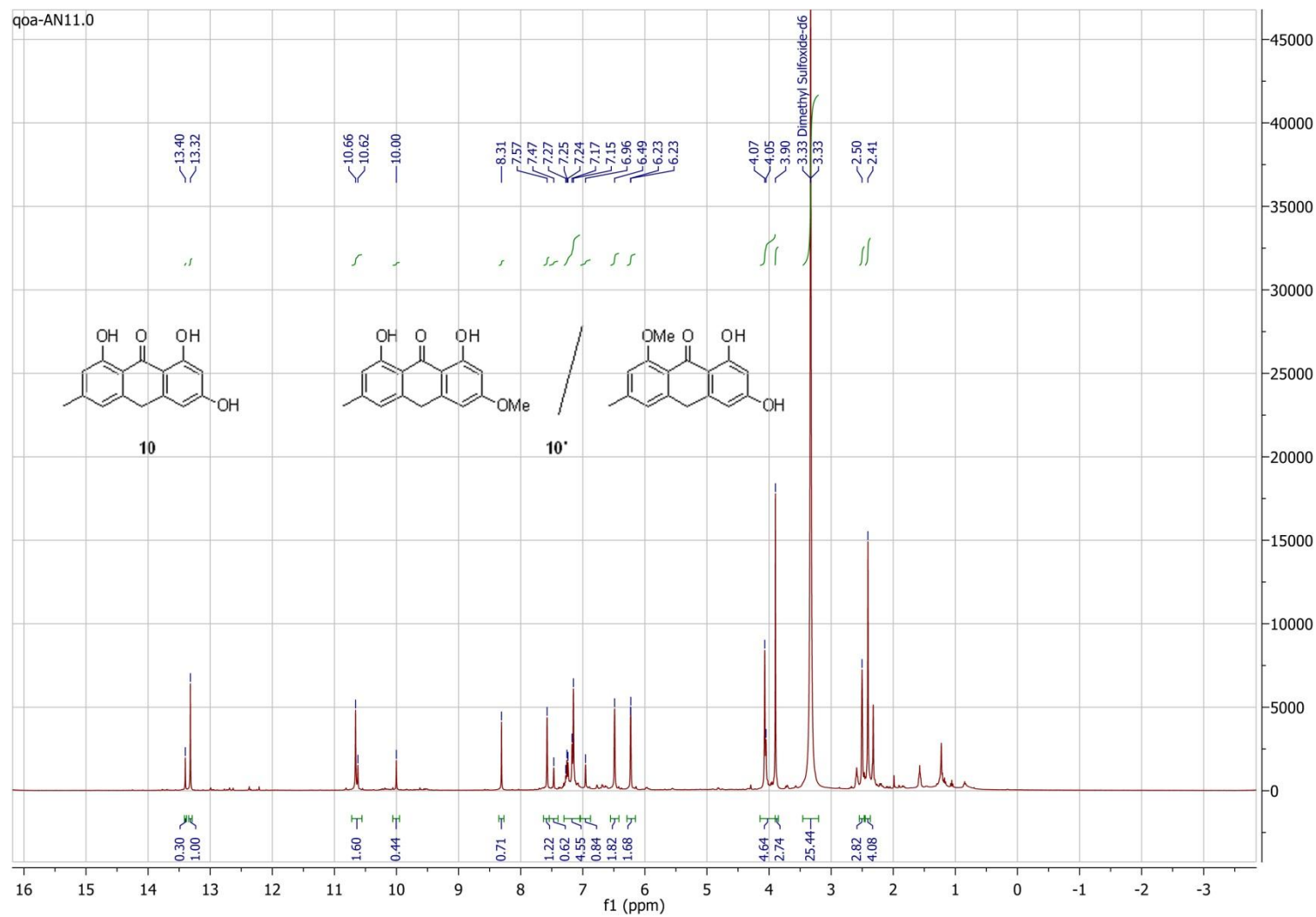
XIV



Espectro 12 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN 1-hidroxi-3,8-dimetoxi-6-metilantraceno-9,10-diona (23)

XIV

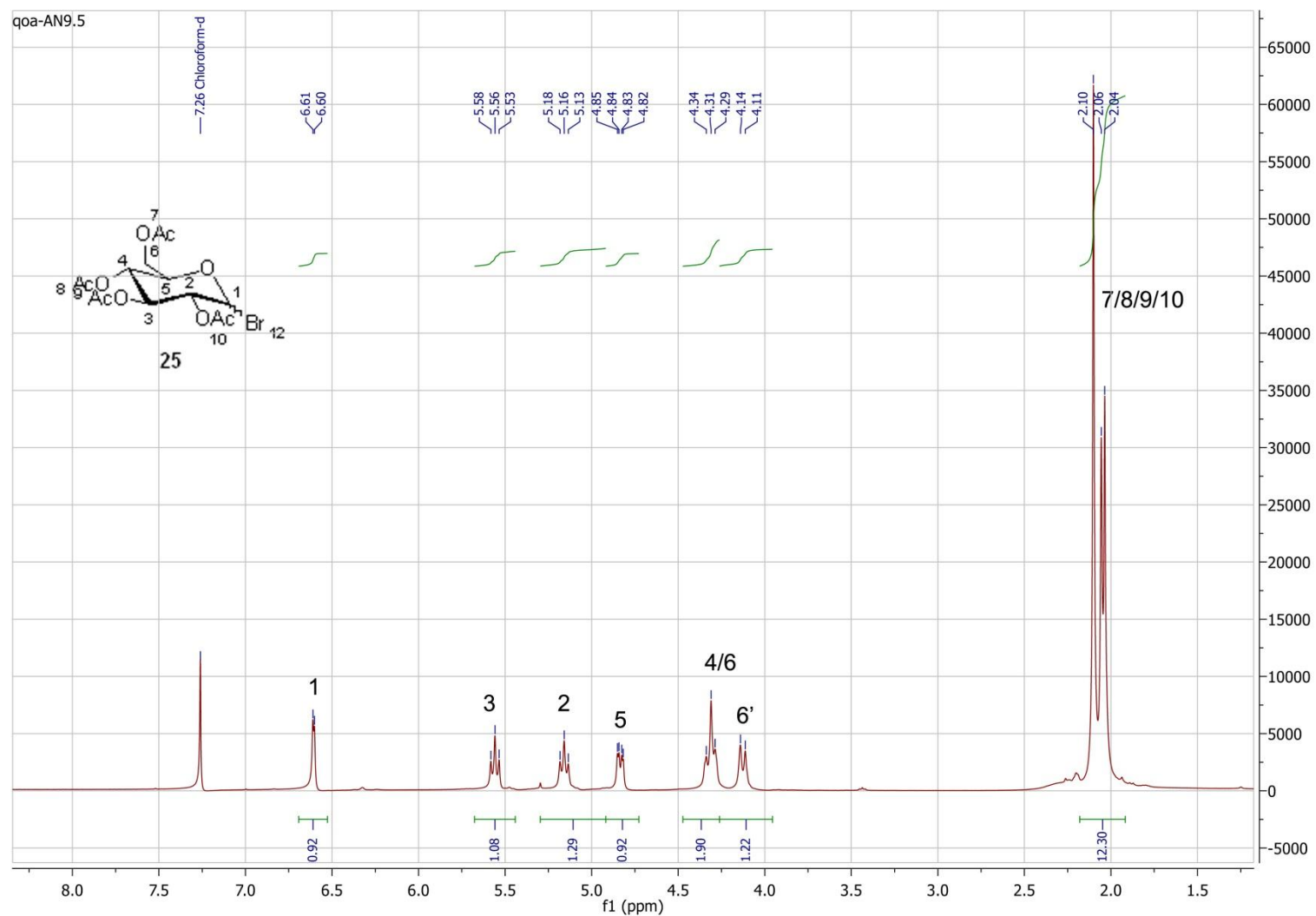
XV



Espectro 13 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da reacção de formação do emodina antrona (10)

XV

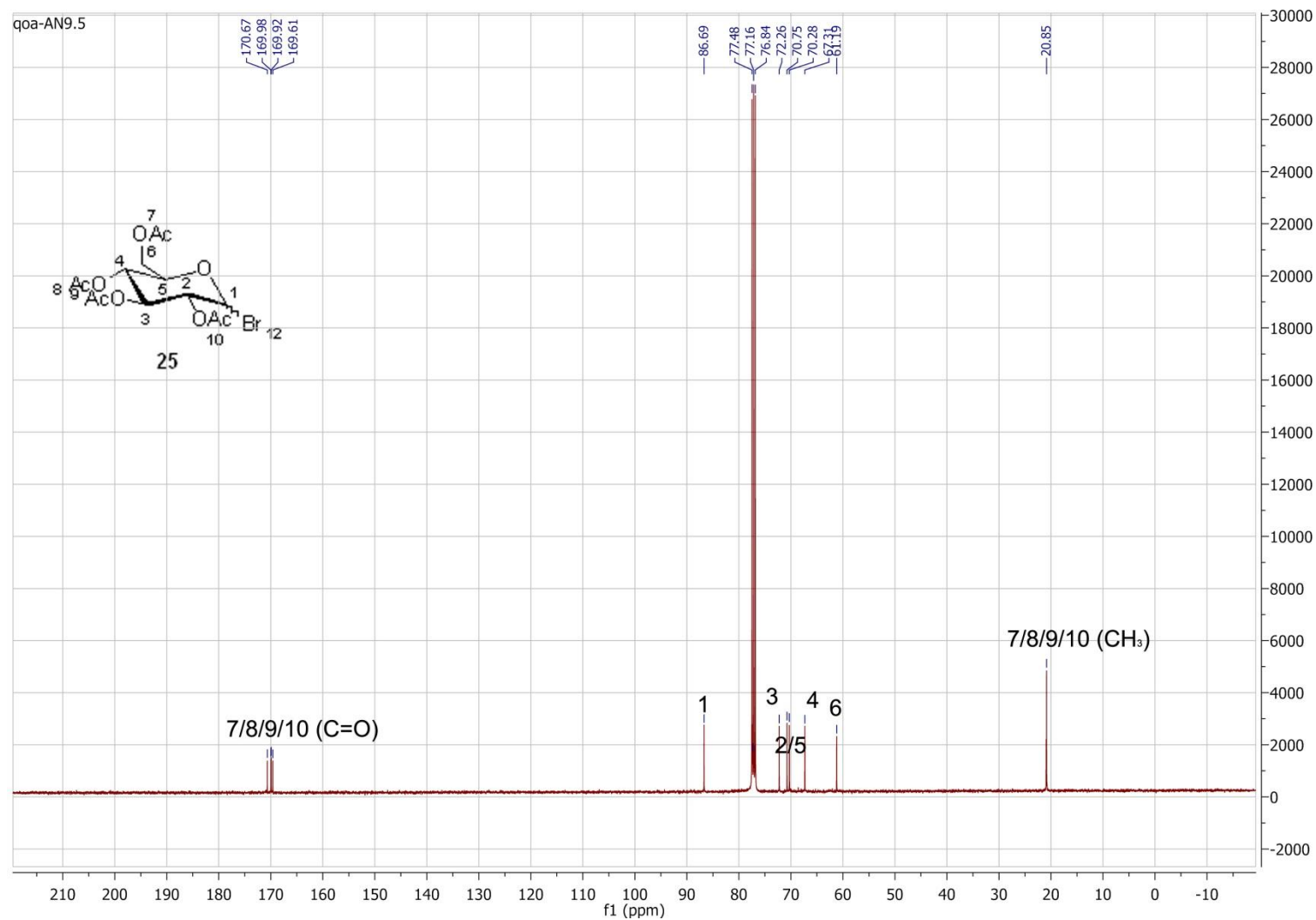
XVI



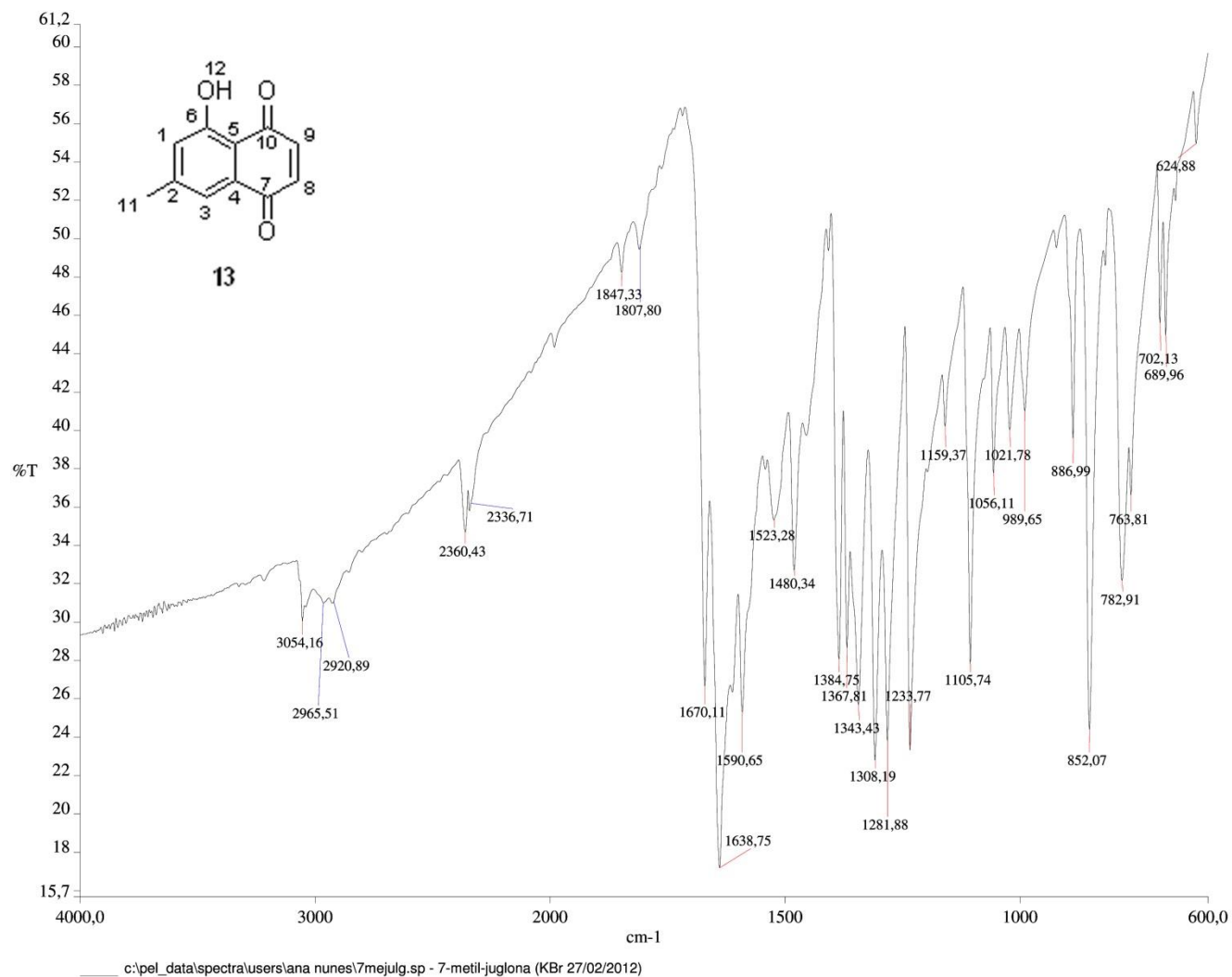
Espectro 14 - Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose(25)

XVI

XVII

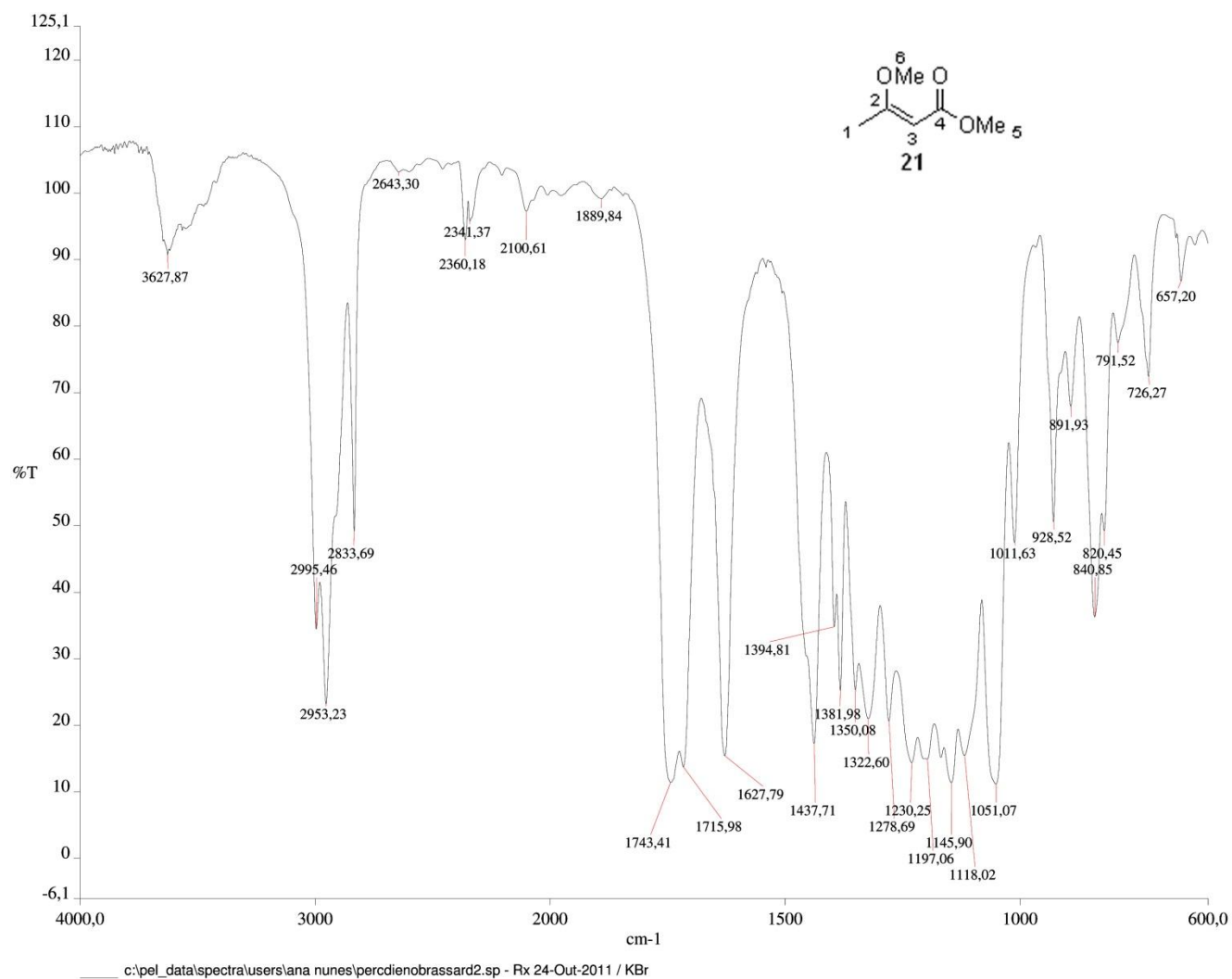


Espectro 15 - Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do 4-tetraacetato-1-bromo- $\alpha$ -D-glucose(25)



Espectro 16 - Espectro de IV do 5-hidroxi-7-metil-naftaleno-1,4-diona (13)

XIX



**Espectro 177 - Espectro de IV do metil β-metoxi-etanonato (21)**

XIX